M. H. Gordon
1925

Koktopräzipitinogene
und
Koktoimmunogene

Beitrag
zur
Kenntnis des Wesens der immunisatorischen Erscheinungen nebst neuen Grundsätzen zur serologischen Diagnose und Therapie auf Grund von Untersuchungen mit gekochten Antigenen

Von
Dr. R. Torikata
Professor an der Universität Osaka

Mit 50 Figuren im Text



BERN
AKADEMISCHE BUCHHANDLUNG VON MAX DRECHSEL
1917



Koktopräzipitinogene

und

Koktoimmunogene

Beitrag

zur

Kenntnis des Wesens der immunisatorischen Erscheinungen nebst neuen Grundsätzen zur serologischen Diagnose und Therapie auf Grund von Untersuchungen mit gekochten Antigenen

Von

Dr. R. Torikata

Professor an der Universität Osaka

Mit 50 Figuren im Text



PAUL HAUPT
AKADEMISCHE BUCHHANDLUNG VORM. MAX DRECHSEL
BERN 19~~23~~ 77.

Bühler & Werder, Buchdruckerei zum «Althof», Bern.

Seinen hochverehrten Lehrern

Herrn Professor Dr. H. ITO

und

Herrn Professor Dr. SH. INOKO

in Verehrung und Dankbarkeit

gewidmet

vom Verfasser.

VORWORT

Im Oktober 1912 wurde ich zwecks Besuches chirurgischer Kliniken offiziell nach Europa gesandt. Zunächst traf ich in Bern ein und trat von dort aus eine Studienreise nach Deutschland, Russland, Oesterreich und Ungarn an. Im August 1913 nach Bern zurückgekehrt, erhielt ich von Herrn Professor A. Sata, dem Dekan der medizinischen Fakultät in Osaka, wo ich Professor der Chirurgie bin, die Mitteilung, dass er mir die Möglichkeit eines längeren Aufenthaltes in Europa verschafft habe. Dies entsprach meinem Wunsche, mich ganz zurückgezogen in die wissenschaftliche Erforschung eines bestimmten Themas zu vertiefen. So wurde ich im Wintersemester 1913/14 Auskultant der Universität Bern, um im Universitätslaboratorium des hygienischen Institutes einen Arbeitsplatz zu belegen.

Im Anfang fand ich kein günstiges Thema. Die Untersuchungen über den Komplementgehalt bei Seren der Syphilitiker, diejenigen über die Kochsalzlösung desinfizierende Wirkung des ultravioletten Lichtes und die Nachprüfung der Ascoli'schen «Thermopräzipitinmethode» betreffend Pneumokokken, die ich auf Veranlassung meiner Berater mit grösster Geduld bis zu einem gewissen Grade ausführte, ergaben keine befriedigenden Resultate. Unter diesen Umständen nahm ich im Einverständnis mit Herrn Geheimrat Prof. Dr. W. Kolle, dem damaligen Direktor des Institutes, dem ich hierfür meinen besten Dank ausspreche, eine neue Arbeit selbständig in Angriff.

Ich befolgte nun meinen eigenen Arbeitsplan, welcher dahin ging, die diagnostische und therapeutische Bedeutung der gekochten antigenen Lösungen systematisch zu erforschen. Den Ausgangspunkt zu dieser Arbeit bildete meine eigene im oben er-

wähnten Laboratorium Anfang November 1913 gemachte Feststellung, dass die gekochten Kulturfiltrate ceteris paribus eine intensivere Präzipitation ergaben als die ungekochten (d. h. nativen).

Da nun die tägliche Arbeitszeit im genannten Laboratorium für mich bald nicht mehr ausreichte, so bat ich im Mai 1914 Herrn Professor Dr. Jadassohn, den Vorstand der dermatologischen Klinik der Universität Bern, um die Erlaubnis der gelegentlichen Benutzung der in seinem Laboratorium vorhandenen elektrischen Zentrifuge. Diesem meinem Wunsche entsprach Herr Professor Dr. Jadassohn in entgegenkommenster Weise. Ohne diese Erlaubnis wäre das Zustandekommen der vorliegenden Arbeit ganz ausgeschlossen gewesen. Für seine freundliche Güte spreche ich Herrn Professor Dr. Jadassohn meinen herzlichen Dank aus.

Am 10. September 1914 wurden die Laboratorien des hygienischen Institutes der Universität Bern im Auftrage des Direktors bis auf weiteres geschlossen, und ich musste daher plötzlich meinen Arbeitsplatz verlassen. An dieser Stelle spreche ich Frau Dr. Abelin, Herrn Privatdozenten Dr. Vannod und Herrn Dr. Doell meinen aufrichtigen Dank dafür aus, dass sie mir mit grosser Liebenswürdigkeit die Untersuchungsmaterialien zu meinen Versuchen zur Verfügung gestellt hatten.

Meine Arbeit setzte ich seitdem unter Benutzung der vorerwähnten Zentrifuge, ohne welche nichts zu machen war, meist in meinem Wohnzimmer fort, bis dieselbe aus äusseren Gründen im Februar 1915 abgeschlossen werden musste. Sodann widmete ich meine Zeit dem Studium der Literatur. Ende März 1916 lag das erste Manuskript meiner Arbeit vor.

Ich wollte nun meine Arbeit hinsichtlich des Stiles einem Sachverständigen zur Prüfung vorlegen. Ich wandte mich deshalb an Herrn Dr. J. Thöni, den Vorstand der bakteriologischen Abteilung des schweizerischen Gesundheitsamtes in Bern, weil ich auf Grund seiner Publikationen annehmen konnte, dass er meine Abhandlung betreffend die Präzipitation mit Interesse

und Sachkenntnis lesen werde. Bei der Durchsicht meines Manuskriptes wuchs sein Interesse für die Sache so sehr, dass er darauf einging, mit mir gemeinsam zu arbeiten, um einige in meiner Arbeit aufgeworfene Fragen experimentell zu beantworten. Herr Dr. Carrière, Direktor des schweizerischen Gesundheitsamtes, hatte die Güte, mir das Zusammenarbeiten mit Herrn Dr. Thöni in der oben erwähnten Abteilung für eine kurze Zeit zu gestatten. Dadurch bekam ich Gelegenheit, meine Arbeitsmethode mit dem Präzipitometer, bei der physikalische Momente sehr berücksichtigt werden (vgl. S. 8, 12, 164 und 273 dieser Arbeit), sowie die Art und Weise meiner graphischen Darstellung der Versuchsergebnisse (siehe z. B. S. 166 ff.) zu demonstrieren.

Unsere Untersuchungen über die Frage, ob eine zu grosse Dosis Antikörper die Verbindung zwischen Antigen und Antikörper zu verhindern bezw. das Präzipitat zu dissoziieren imstande wäre (vgl. S. 120, 190 etc.), sind noch nicht abgeschlossen, weil wir es für nötig halten, darüber ein möglichst grosses Tatsachenmaterial zu sammeln. Der Entscheidung dieser Frage dürfte angesichts des paradoxen Phänomens der Antiseren, über welches vor kurzem auch von BAIL berichtet wurde, eine sowohl theoretisch als auch praktisch hohe Bedeutung zukommen (vgl. S. 487).

Unsere Experimente gingen dann über zur Lösung der Frage, ob die Antikörper ausser der Artspezifizität keine andere, von derselben unabhängige, spezifische Reaktion (Präzipitation) aufweisen, d. h. mit anderen Worten, ob z. B. ein Antihühnereigelb-Serum durch Ueberschuss des Hühnerserums (des Antigens) seine Eigenschaft, mit dem Eigelbextrakt Präzipitate zu geben, einbüsst (vgl. S. 405), was nach unseren bisherigen Untersuchungsergebnissen bejaht werden konnte.

Schliesslich muss ich die aufopfernde und ausgezeichnete Mitwirkung von Herrn Dr. H. Geilinger dankend erwähnen, der die Abfassung meiner Ausführungen kritisch redigierte.

Dank seiner vom Oktober 1916 bis zum April 1917 dauern-

den Bemühungen wurde mein erstes Manuskript, welches durch Herrn Dr. Thöni bereits grösstenteils sprachlich kontrolliert war, noch gründlicher durchgesehen und wesentlich verbessert. Er ist es, der mir die Bezeichnung «Impedin» ebenso wie auch die symbolischen Darstellungen der serologischen Bindungsvorgänge vorgeschlagen hat. Ich nenne hier besonders die Figuren 9, 21 und 29, an deren Anfertigung er am meisten Teil genommen hat. Herr Dr. Geilinger diente mir ferner, wenn ich so sagen darf, wie ein Schleifstein einem Messer, indem er mit seiner Kritik mich zu einer schärferen, tieferen und unzweideutigen Darstellung anspornte. Infolgedessen haben wir an verschiedenen Stellen dieses Buches lebhafte Debatten gehabt, wovon einige kein Ende nehmen wollten, und haben die Sätze vielfach geändert, bevor sie endgültig gedruckt wurden. Für die klare Fassung meiner Hypothese über das «Impedin» im Lichte der Aggressintheorie hat Herr Dr. Geilinger keine Mühe gescheut. Herrn Dr. Thöni und Herrn Dr. Geilinger bringe ich für ihr selbstloses Interesse und hingebende Unterstützung aufrichtig den schuldigen Dank dar.

Bekanntlich strebt die Wissenschaft nach vollkommener Erkenntnis. Eine vollkommene Erkenntnis umfasst aber alles, sie schliesst die Erfahrungen der Vergangenheit und Gegenwart ein und überschaut sogar die Zukunft. Für das Wissen der Vergangenheit habe ich mich bemüht, die Literatur möglichst ausgiebig zu berücksichtigen, wobei ich auf die wörtliche Wiedergabe der wichtigen Stellen Wert legte, weshalb die vorliegende Arbeit viele Zitate enthält.

Für die Kenntnisse der Gegenwart war es mein Bestreben, möglichst exakte und zuverlässige Befunde zu erheben. Zu diesem Zwecke bediente ich mich einerseits der präzipitometrischen (volumetrischen) Methode und andererseits der graphischen Darstellung der Versuchsergebnisse, um das Tatsachenmaterial womöglich mathematisch behandeln zu können (vgl. S. 159 ff). Was die Kenntnisse der Zukunft anbetrifft, so habe ich viele Fragen

aufgeworfen, deren Lösung mir von einer gewissen Wichtigkeit zu sein schien. Wir stehen gewöhnlich vor Hunderten weiterer Fragen, wenn uns bloss eine einzige aufgeklärt wird.

Die vereinzelt registrierten Tatsachen werden bekanntlich nur dann zu einer wirklichen — « lebendigen » — Erkenntnis vereinigt, wenn sie von einem einheitlichen Gesichtspunkte aus erklärt werden. Die Theorie — der geistige Ausdruck der Tatsachen der Vergangenheit, Gegenwart und Zukunft bildet also den Kernpunkt der Wissenschaft; denn die einzelnen Tatsachen, wenn sie nicht theoretisch beleuchtet und geordnet werden, bilden nichts anderes als ein Chaos. Ohne Theorie keine Erkenntnis, keine Theorie ohne Erkenntnis. Die Wissenschaft trachtet also schliesslich nach einer Theorie, einer Achse, von der sich die in der Zukunft verhüllten Tatsachen abrollen müssen.

Es ist indessen eine schwierige Aufgabe, eine unerschütterliche Achse zu finden, an die Integrität der Theorie zu gelangen. So sind manche Theorien grau geworden und früher oder später zugrunde gegangen. Und trotzdem darf eine Forschung nie der Theorie entbehren, denn in ihr liegt eben das punctum saliens der Wissenschaft. Diese Schwierigkeit, die richtige Theorie — den Grundstein des Wissens — zu erfassen, liess seit Ewigkeit die Forscher seufzen: « Die Kunst ist lang, . . . » Gar kurz ist jedoch nicht « unser Leben », sondern eher unser Blick, selbst in der Gegenwart. Vor solchen Ueberlegungen würde jeder Forscher den Mut verlieren, seine wissenschaftlichen Arbeiten mit theoretischen Erwägungen zu veröffentlichen. Da jedoch Weiss und Schwarz, Wahrheit und Irrtum mit gleichem Rechte zur Vervollständigung unseres Wissens das ihrige beitragen, so möge der Leser meine Ausführungen, sollten sie ihm irrtümlich erscheinen, als die unvermeidlichen Folgen des Strebens nach Wahrheit betrachten und dieselben, wie es dem Manne der Wissenschaft ziemt, auf die richtige Bahn bringen. Der Forschung ist kein Ende gesetzt, sie ist nie vollkommen. Da das Buch ausser-

dem in einer relativ kurzen Zeit herausgegeben werden musste, so wird dasselbe von kleinen Fehlern nicht ganz frei sein. Jedem Leser wäre ich sehr dankbar, wenn er mich auf solche gelegentlich aufmerksam machen würde.

Zum Schlusse erfülle ich die angenehme Pflicht, meinen Freunden, Herrn Professor Dr. K. Hayashi und Herrn Professor Dr. K. Ichikawa meinen herzlichsten Dank dafür auszusprechen, dass sie die Deckung eines Teiles der Druckkosten freiwillig übernahmen. Diese Tat wahrer Freundschaft hat mich tief gerührt.

Osaka/Bern, den 15. Juni 1917.

Riuso Torikata.

INHALTSVERZEICHNIS.

Seite

Vorwort.

Einleitung 1

I. Teil: Koktopräzipitinogene.

I. Einige Vorbemerkungen über die Untersuchungsmethoden . . 5—11

II. A. Die Wirkung der Koktion auf die Filtrate der Bakterienkulturen in Bezug auf die Präzipitinogene . . . . 11—23

B. Zusammenfassung der vorerwähnten Versuchsergebnisse . . 23—24

C. Die Deutung unserer Befunde . . . . 24—27

D. Diskussion.

1. Ueber die Idee, Antisera als Indikatoren und «Fänger» der antigenen Substanzen zu betrachten . . . . 27—31

2. Ueber ein Verfahren, antigene Substanzen in Form von Präzipitat zu isolieren . . . . 31—32

3. Ueber die Idee, spezifischen Präzipitaten praktische Verwendungen zukommen zu lassen . . . . 32—33

4. Ueber die Natur der Impedine . . . . 33—35

5. Ueber das Auftreten von Hemmungserscheinungen bei der Agglutination und die Wirkung der Erhitzung bakterieller Substanzen im Lichte der «Impedine» . . . . 35—38

III. A. Die Koktion als ein das Präzipitinogen dem Bakterienleib entziehendes Mittel . . . . 38—46

B. Zusammenfassung der vorerwähnten Versuchsergebnisse . . 46—47

C. Die Deutung unserer Befunde . . . . 47—50

D. Diskussion.

1. Ueber eine Methode zur Extraktion der Präzipitinogene aus den Bakterienleibern unter Erhaltung ihrer Formen . . . 50—51

2. Ueber die immunisatorische Wirksamkeit frischer Bakterienleiber gegenüber den mittels Koktion ausgelaugten . . . 51—52

3. Ueber die Identität der Präzipitinogene und Agglutinogene 52—53

4. Ueber die Eigenschaft der Antikörper, entsprechende antigene Substanzen zu extrahieren . . . . 53—55

5. Ueber die Koexistenz des Antigens und des Antikörpers in einem und demselben Medium. — Die Reversibilität der Antigen-Antikörperverbindungen . . . . 55—56

Seite

6. Näheres über die Koexistenz des Antigens und Antikörpers. — Zum vollkommenen Nachweis antigener Substanzen in einem antagonistischen Medium . . . . 56—57
7. Ueber die Koktostabilität sensibilisierter Bakterien . . . 57—58

IV. A. Die Wirkung der Koktion auf die Reinkulturen als Ganzes . 58—61
B. Zusammenfassung der vorerwähnten Versuchsergebnisse . 61—62
C. Die Deutung unserer Befunde . . . . 62—63

V. A. Die Wirkung anderer physikalischen Agentien in Bezug auf die Präzipitinogene . . . . 63—67
B. Zusammenfassung der vorerwähnten Versuchsergebnisse . 67—68
C. Die Deutung unserer Befunde . . . . 68—69
D. Diskussion. Ueber das Verhalten antigener Substanzen unter dem Einflusse physikalischer Agentien im allgemeinen 69—71

VI. A. Untersuchungen über das Wesen der Präzipitate . . . 71—78
B. Zusammenfassung der vorerwähnten Versuchsergebnisse 78—79
C. Die Deutung unserer Befunde . . . . 79—84
D. Diskussion.
1. Ueber die «Abspaltung» der Antikörper . . . . . 84—90
2. Ueber die «Abspaltung» der antigenen Substanzen . 90—91
3. Ueber die sogenannte Koktostabilität und Fäulnisfestigkeit der Antigen-Antikörperverbindungen . . . . . 91—94
4. Ueber die Isolierung von Reaktionssubstanzen aus den Präzipitaten 94
5. Ueber den Zeitfaktor bei der Wiedergewinnung der Reaktionssubstanzen aus ihren Verbindungen 95
6. Ueber das Verhalten der Präzipitate und des Alexins (Bordet) oder des thermolabilen Komplements (Ehrlich) . . . . 95—98
7. Ueber die serologische Methode zur Reindarstellung antigener Substanzen . . . . 98—100

VII. Die Bindungsverhältnisse zwischen Präzipitinen und Präzipitinogenen bakteriellen Ursprungs . . . . 100—102
A. Der Bindungsmodus erster Ordnung . . . . 102—107
B. Der Bindungsmodus zweiter Ordnung . . . . 107—110
C. Der Bindungsmodus dritter Ordnung . . . . 110—113
D. Der Vergleich der Kurventypen erster und zweiter Ordnung, nebst ihrer Deutung . . . . 113—120
E. Diskussion.
1. Ueber die Untersuchungsbedingungen . . . . 120—125
2. Ueber die bisher bekannten Bindungsverhältnisse im Lichte unserer vorerwähnten Kurventypen . . . . . 125—129
3. Ueber das Wesen der Präzipitation . . . . 129—133
4. Weitere Auseinandersetzungen über das Wesen der Präzipitation . . . . 133—146
5. Ueber die drei Formen der Antigen-Antikörperverbindungen . . . . 146—148

Seite

6. Ueber die Verschiedenheit der Begriffe «Bindung» und «Vernichtung» der beiden Reaktionssubstanzen . . . . 148—150
7. Weiteres über den Begriff der Bindung. — Die lytische Erscheinung als die Vorstufe zur echten Antigen-Antikörperverbindung. — Die Ablenkung der Antikörper, sowie des Alexins (Komplements) . . . . 150—156
8. Ueber die Präzipitation als die höchste Stufe der Antigen-Antikörperbindungen . . . . 156—158

VIII. Zur Berechnung der Avidität präzipitinogenhaltiger Flüssigkeiten oder ihres Gehaltes an Präzipitinogen aus den Präzipitatmengen . . . . 159—165

IX. Die Präzipitation bei erhitzten resp. gekochten Reaktionssubstanzen 165

A. Bei erhitzten Antiseren und unerhitzten Kulturfiltraten . 165—167
B. Bei erhitzten und gekochten Kulturfiltraten . . . . . . 167—174
C. Bei frischen und gekochten Kulturfiltraten und Nativpräzipitinen . . . . 175—177
D. Bei frischen und gekochten Kulturfiltraten und Thermopräzipitinen . . . . 178—183
E. Diskussion.
1. Ueber die Erklärungsweise der Präzipitation nach der Seitenkettentheorie . . . . 183—186
2. Ueber die Einheitlichkeit der Erklärungsweisen bei der Seitenkettentheorie . . . . 186—189
3. Ueber die Präzipitation als eine kolloidale Fällungserscheinung . . . . 189—192
4. Ueber die erhitzten Antikörper . . . . 192—201
5. Ueber erhitzte bezw. gekochte Antigene . . . . 201—215
6. Ueber die Hemmungserscheinungen der Präzipitation . 215—220

II. Teil: Koktoimmunogene.

I. Der Nachweis der Bakterientoxine in infizierten Geweben in Form von Koktopräzipitinogenen . . . . 223—229

II. Die Verteilung der bakteriellen Präzipitinogene im infizierten Organismus . . . . 229—233

III. Der Nachweis der bakteriellen Präzipitinogene im nicht infizierten, jedoch mit bakteriellen Substanzen vergifteten Organismus . . . . 233—243

Diskussion.
1. Ueber die Bedeutung der Milz bei allgemeinen Infektionskrankheiten . . . . 243—250
2. Uber den Endpunkt immunisatorischer Vorgänge . . . . 250—252
3. Ueber den klinischen Nachweis der bakteriellen Toxine in der Blutzirkulation in Form von Präzipitinogenen . . . 252—254

Seite

4. Ueber die gleichzeitige Existenz der Antigene und Antikörper in demselben Blute resp. Serum . . . . 254—255

IV. Der Einfluss der Koktion auf Extraktfiltrat von infizierten Organen. — Die vollständige Isolierung bakterieller Präzipitinogene durch die Koktion . . . . 255—260
Diskussion. Ueber die Begriffe der «Verankerung» und «Bindung». — Die Wichtigkeit der Berücksichtigung der Bindungsverhältnisse bei serologischen Phänomenen . . . 260—267

V. Die Spezifität der Präzipitation. — Die präzipitatorische Diagnose unbekannter Bakteriengifte mittels der bekannten Antisera . 267—271
Diskussion. Ueber die immunisatorische Spezifizität. — Die Wichtigkeit der Gruppenreaktion . . . . 271—273

VI. Versuche über die Ausschaltung der Gruppenreaktion durch Verwendung von «Thermopräzipitin» . . . . 274—276

VII. Die Agglutination und Präzipitatation bei der Diagnose unbekannter Bakterienarten . . . . 276—282

VIII. Die Virulenz und die Präzipitatbildung . . . . 282—287

IX. Der Präzipitinogengehalt in Bakterienleibern und Filtraten ihrer Kulturen . . . . 287—291

X. Die präzipitometrische Prüfung von Gonokokkenvakzinepräparaten . . . . 291—293

XI. Die Immunisierung der Tiere durch Koktopräzipitinogene (Koktoimmunogene) bakteriellen Ursprungs 293
A. Die Vorbehandlung mit ausgekochten, gewaschenen Pneumokokkenleibern . . . . 293—300
B. Die Vorbehandlung mit aus Pneumokokkenleibern durch die Koktion ausgelaugten Präzipitinogenen . . . . 300—304
C. Die Vorbehandlung mit dem gekochten Filtrate der Pneumokokkeneierbouillonkulturen . . . . 304—307
Diskussion.
1. Ueber den Begriff der Immunität. — Zur Erkennung des Immunitätsgrades . . . . 308—309
2. Eine neue Untersuchungsmethode zur Feststellung des Immunitätsgrades . . . . 309—310
3. Ueber die Vernichtung antigener Substanzen in einem Organismus, dessen Serum keine Antikörper aufweist. — Verschiedenheit des Verhaltens der lymphatischen Zellen einerseits und der höher differenzierten Zellen andererseits in Gegenwart von Antikörpern . . . . 310—313
4. Ueber das Schicksal der antigenen Substanzen im Organismus . . . . 314—318
5. Ueber den Unterschied zwischen Eiweissarten toxischen (bakteriellen) und ungiftigen (nicht bakteriellen) Ursprungs in Bezug auf ihr Schicksal im Körper des Organismus . . . . 318—322

Seite
6. Ueber den Begriff der Inkubationszeit. — Weiteres über den Begriff der Immunität . . . . 322—330
7. Ueber die Entstehung und den Wirkungsmechanismus der Antikörper. — Zur therapeutischen Bedeutung der sensibilisierten Vakzine 331
Seite
a) Antikörper gegen artfremde Antigene. — Die klinische Bedeutung der «Heilung» und «Prophylaxis» . . 331—341
b) Auto- und Isoantikörper . . . . 341—352
8. Ueber das Wesen der Anaphylaxie . . . . 352—358
9. Ueber den Parallelismus zwischen dem immunisatorischen Effekt und dem Gehalt des immunogenen Materials an Koktopräzipitinogenen. — Die immunisatorische Bedeutung der Koktopräzipitinogene (d. h. Koktoimmunogene) . . . . 358—360
D. Die Vorbehandlung mittels des Dekoktes der Typhusbazillenkultur . . . . 360—369
E. Die Immunisierung mittels ausgekochter Typhusbazillen . 369—374
Diskussion.
10. Ueber die Vielheit der Präzipitinogene und Präzipitine 374—376
11. Ueber die Frage der Identität der Präzipitinogene und anderer Antigene. — Der Zusammenhang zwischen den Präzipitinen einerseits und den Agglutininen, Lysinen etc. andererseits . . . . 377—382

XII. Die Immunisierung der Tiere durch Koktopräzipitinogene (Koktoimmunogene) ungiftiger Eiweisskörper nicht bakteriellen Ursprungs . . . . 382—395
Diskussion.
1. Die Begriffsbestimmung einiger termini technici . . . . 395—399
2. Ueber die Artspezifizität und Zustandsspezifizität . . . . 399—401
3. Ueber die Spezialisierung antigener Substanzen mittels der Siedehitze. — Ueber die Spezifizität der Antigene ohne Eiweissartspezifizität. — Heterogenetische Antikörper. — Antikörper ohne Eiweisscharakter . . . . 401—407
4. Ueber die Affinität der Antikörper. — Weiteres über den Wirkungsmechanismus der Antiseren . . . . 407—416
5. Zur Entwicklungsgeschichte der Anschauungen über die Immunität. — Das Kardinalargument immunisatorischer Vorgänge . . . . 416—419
6. Ueber die «Bakteriolyse» als Grundprinzip der Immunität 419—425
7. Ueber die Harmonie zwischen der Phagozytentheorie und den humoralen Theorien der Immunität. — Definition der Immunität . . . . 425—428
8. Ueber den Vergleich der Seitenkettentheorie mit unserer Auffassung in Bezug auf die Antikörperbildung. — Die Seitenkettentheorie im Lichte des Kardinalargumentes immunisatorischer Vorgänge . . . . 428—438

Seite

XIII. Die Koktopräzipitinogene (-immunogene) des Pockenerregers 439—458
Diskussion.
1. Ueber die Reindarstellung spezifischer Giftsubstanzen in Form von Koktopräzipitinogenen bei Erkrankungen, deren Erreger entweder noch unbekannt oder schwer zu züchten sind . . . . 458—462
2. Zur Frage über die Ursache der bösartigen Geschwülste im Lichte der Methode für die Isolierung spezifischer Koktopräzipitinogene . . . . 462—464

XIV. Schlussbetrachtungen betreffend Diagnose und Therapie . . 465
1. Ueber die zwei Typen der serologisch-diagnostischen Methoden . . . . 465—466
2. Die Präzipitation und die andern serologischen Phänomene als diagnostische Mittel . . . . 466—473
3. Die diagnostische Bedeutung der Koktopräzipitinogene mikrobiotischen Ursprungs . . . . 473—474
4. Hypothetisches über das Impedin im Lichte der Aggressintheorie . . . . 474—483
5. Zur praktischen Verwendung der Koktoimmunogene (Koktopräzipitinogene) an Stelle der Bakterienaufschwemmung (Vakzine). — Koktoimmunogentheraphie . . . . . . 483—486
6. Zur praktischen Verwendung der spezifischen Präzipitate an Stelle der sensibilisierten Vakzine . . . . 486—487

Autorenregister . . . . 489—496
Sachregister . . . . 497—508
Literaturverzeichnis . . . . 509—558
Corrigenda . . . . 559—560

EINLEITUNG.

Dass Eiweisskörper aller Art im getrockneten Zustande ziemlich hochgradig erhitzt werden können, ohne dass ihre spezifischen Eigenschaften verloren gehen, ist bekannt (LŒFFLER 1904).

Dagegen ist die Hitzebeständigkeit der Eiweisskörper im gelösten Zustande, besonders die der bakteriellen Substanzen, noch nicht genügend erforscht worden. Erst durch die Mitteilung von ALBERTO ASCOLI im Jahre 1911 über seine „Thermopräzipitinreaktion" bei der Diagnose von Milzbrand der Tiere wurde man wieder an die zuerst durch NICOLLE (1898) nachgewiesene Thermostabilität bakterieller Substanzen erinnert.

Die ASCOLI'sche Mitteilung hat natürlich eine Menge von Nachprüfungen hervorgerufen, so z. B. diejenigen von PFEILER, HOBSTETTER, SCHÜTZ u. PFEILER, MARKOFF, FISCHŒDER, BIERBAUM, HECHT, SCHÜTZ, O. MEYER, PRESSLER, LEBRE, GRANUCCI, FLEMMING, DE GASPERI, PROFÉ, RONCAGLIO, RUPPERT, FLORIS etc. über Milzbrand, von PRIESSNER über Rotz, von PIRAS und BERLIN über Pest, von VIGANÒ über Maltafieber, von HECHT über Rauschbrand, von REINHARDT, MURSCHEL, ROTHACKER etc. über Paratyphus-B und Fleischvergiftung, von DECLICH, SILVA,[1] ISABOLINSKY u. PATZEWITSCH, IWICKI, HECHT, FINZI, SEIBOLD,[2] PFEILER u. RŒPKE, RÆBIGER etc. über Schweinerotlauf und noch einige über andere Infektionskrankheiten.

Nichtsdestoweniger scheint die wissenschaftliche Grundlage für die Thermopräzipitinreaktion noch nicht genügend festgestellt zu sein. Man weiss z. B. nicht einmal, wie lange die Untersuchungsmaterialien gekocht werden sollen. Autoren, wie PFEILER, HOBSTETTER, BIERBAUM, HECHT, SCHÜTZ u. PFEILER und FISCHŒDER sind geneigt, die alte Methode von ASCOLI u.

---

[1] Zitiert nach A. ASCOLI (1914).
[2] Zitiert nach PFEILER u. RŒPKE (1916).

VALENTI (1910) für die Extraktion der Präzipitinogene der Thermopräzipitinmethode vorzuziehen, weil die erstere immer sichere Resultate gegeben hätte. PRESSLER ist sogar der Ansicht, dass die Präzipitinogene bei der Erhitzung aus dem lösenden Medium in beträchtlicher Menge ausgefällt und somit an ihrer Wirksamkeit abgeschwächt werden. Es lohnt sich daher, die Hitzebeständigkeit der bakteriellen Präzipitinogene weiter zu erforschen.

Bei den im Folgenden geschilderten Versuchen handelt es sich nur um die Siedehitze unter dem normalen atmosphärischen Druck. Unter „Koktopräzipitinogenen" wollen wir dabei alle gekochten Substanzen von Eiweissnatur verstehen, welche mit entsprechenden Antikörpern, den Präzipitinen, *in vitro* die sichtbare Präzipitationsreaktion geben, unter „Koktoimmunogenen" hingegen diejenigen gekochten Substanzen von Eiweissnatur, welche *in vivo* das Auftreten spezifischer Präzipitine im Serum herbeizuführen imstande sind, ohne dabei zu fragen, ob Koktopräzipitinogene und Koktoimmunogene ganz identische Substanzen seien oder nicht.



I. Teil

Koktopräzipitinogene

I.

Einige Vorbemerkungen über die Untersuchungsmethoden.

Die Koktion.

Die Erhitzung der zu untersuchenden Substanzen, der Kulturen, der infizierten Gewebe, Körpersäfte, Sekrete und Exkrete geschah immer in einem kochenden Wasserbade mit gewöhnlichem Leitungswasser. Dabei betrug die Temperatur mitten im siedenden Wasser 97—99° C, meistens 98° C.

Die Abkochung von Untersuchungsmaterial direkt auf der Flamme ist deshalb zu verwerfen, weil die notwendige Kontrollierung der Temperatur vielfach nicht möglich ist.

Wenn es sich um die quantitative Bestimmung des Präzipitats handelt, erhitzen wir das Material in einer zugeschmolzenen Ampulle, welche während der Koktion ganz unter Wasser getaucht bleibt.

Einige Forscher untersuchten die Thermostabilität gewisser Bakteriengifte bei 62°, 70° und über 100° C. Solche Temperaturen sind aber unbequem und kommen in der täglichen Praxis daher selten in Anwendung. Für unsere Untersuchungen wählten wir immer die Siedetemperatur des Wassers, da sich dieselbe ohne weitere Kontrolle konstant erhält. Die Verwendung des Untersuchungsmaterials erfolgte erst nach dem spontanen Abkühlen desselben bei Zimmertemperatur.

Die Filtration.

Sollten die Agglutination und die Präzipitation dem Wesen nach identisch sein, wie die Unitarier behaupten, so sind sie doch zwei scharf voneinander zu trennende Phänomena: jene die Zusammenballung der Bakterienleiber, diese die Niederschlagsbildung in einer klaren Flüssigkeit. Bei Ausführung der Agglutination muss man daher das Vorhandensein von Präzipitinogen in dem die Bakterien suspendierenden Medium ausschliessen und bei der Präzipitation dasjenige der Bakterienleiber. Macht man z. B. von

einer Typhuskultur eine sogenannte «einfache Aufschwemmung» und vermischt sie mit einem verdünnten Typhusserum, so bekommt man event. das Reaktionsgemisch von Agglutination und Präzipitation, weil eine solche Aufschwemmung eine Bakterienemulsion in einem Präzipitinogen enthaltenden Medium darstellt. Es ist ja klar, dass die Präzipitation bei so stark verdünntem Antiserum, wie es bei der Agglutination in Betracht kommt, gewöhnlich nicht zu Tage tritt, trotzdem ist das Phänomen eben kein reines.

Das Gleiche gilt auch für Versuche über die Präzipitation, wobei jede Spur von Bakterienleibern auszuschliessen ist. Selbst in den mit Papier makroskopisch ganz klar filtrierten Dekokten von infizierten Organen, bei welchen die Bakterien mit der Koagulation des Eiweisses, welches im Organextrakte enthalten ist, grösstenteils mitgefällt werden, beeinträchtigen die relativ wenigen, noch zurückbleibenden Bakterienleiber doch das Zustandekommen der reinen Präzipitation.

Um die Bakterienleiber auszuschliessen, bedienten wir uns der Filterkerze nach SILBERSCHMIDT, welche sich als bequem und zuverlässig erwiesen hat. Den Druckunterschied bei der Filtration setzten wir auf 30—40, selten 50 cm Quecksibersäule.

Es ist Tatsache, dass manche Krankheitserreger — sei es konstant, sei es nur gelegentlich — Tonfilter passieren (DI VESTEA,[1] BERTARELLI u. VOLPINO, REMLINGER u. RIFFAT-BEY,[1] NEGRI, NOGUCHI,[1] ALMQUIST, ROSENTHAL usw.). Nach DE'ROSSI (1904) sollen die Geisseln des Bacillus subtilis und des Bact. typhi von der neuen Kerze BERKEFELD V nicht zurückgehalten werden. Nach KREGENOW (1909) passiert auch das Staupenkontagium das BERKEFELD-Filter. Trotzdem besitzen wir noch keine bessere Methode als die Filtration durch die Kerze zur Ausschaltung der Bakterien.

Die Gewinnung der keimfreien Flüssigkeiten durch Zentrifugation ist, wenn sie auch noch so stark und langdauernd betrieben wird, ebenfalls nicht möglich und bildet gegenüber der Kerzenfiltration nur einen ganz minderwertigen Ersatz. Gewöhnlich haben wir beide Methoden kombiniert, d. h. es wurde die Flüssigkeit längere Zeit (1—3 St.) zentrifugiert bei einer Tourenzahl von 2000 pro Minute und dann filtriert. Nach der Filtration wurde das Filtrat sowohl mikroskopisch als auch kulturell auf das Vorhandensein von Bakterienleibern geprüft.

[1] Zitiert nach GIGLIOLI (1914).

Die Behandlung der Kerzen.

Nach jeder Filtration wurden die Kerzen im fliessenden Wasser gewaschen, an der Luft getrocknet und in der Gasflamme so lange geglüht, bis dass sie nach Erkalten wieder ganz weiss aussahen. Auf diese Weise behandelt, konnte eine Kerze 3 oder 4 mal zur Filtration benutzt werden. Eine Verminderung der präzipitinogenen Substanzen infolge der Filtration durch gebrauchte Kerzen konnte nie festgestellt werden. Allerdings machten wir von den alten Kerzen meistens nur für Vorversuche Gebrauch. Für die wichtigen, entscheidenden Untersuchungen bedienten wir uns immer neuer Kerzen, welche kurz vor dem Gebrauch geglüht wurden, um jede Verunreinigung sicher auszuschliessen.

Die Schichtprobe oder Ringprobe.

Die Menge des Präzipitats hängt einerseits von der Konzentration und Menge der präzipitinogenhaltigen Flüssigkeit, andererseits von der Wertigkeit und Menge des Antiserums ab. Der **Gehalt** oder die **Aktivität** (Konzentration und Menge) **des Präzipitionogens** kann somit bei immer gleich bleibender Menge und Wertigkeit des Antiserums nach der Stärke der Reaktion beurteilt werden. Dazu bedient man sich zweierlei Methoden: 1. der Schichtprobe und 2. der präzipitometrischen Methode.

Um mittels der Schichtprobe die Konzentration des Präzipitinogens festzustellen, stellt man zuerst von der das Präzipitinogen enthaltenden Flüssigkeit, dem Kulturfiltrate oder Organdekokte, verschiedene Verdünnungen mit Kochsalzlösung her und unterschichtet dieselben mit dem homologen Antiserum, welches meist in unverdünntem Zustande gebraucht wird.

Der Ausfall der Reaktion wird sofort, nach 5, 15, 30, 60 Minuten, 3 Stunden und nach 15—24 Stunden notiert. Der positive Ausfall der Reaktion wurde entsprechend ihrem Intensitätsgrade mit +, ++ und +++ bezeichnet, zweifelhafte Reaktionen mit ± und negative mit – oder o.

Die Schichtprobe ist nur für die Wertbestimmung der Reagentien brauchbar, nicht aber für eine nähere Ermittelung der durch Konzentration und Menge bedingten Gesamtwirkung der präzipitinogenhaltigen Flüssigkeiten.

Anmerkungen betreffend die Beobachtung der Ringbildung.

Zur leichten Erkennung der positiven Reaktion werden die Eprouvetten für die Schichtprobe gewöhnlich vor einen schwarzen Hintergrund gehalten (M. MÜLLER 1909). Der Ring, welcher an der Berührungsfläche der beiden Flüssigkeiten entsteht, besteht aus kleinen Präzipitatpartikelchen, welche sich an dieser Stelle gebildet haben. Der Ring oder richtiger gesagt die Scheibe ist grauweisslich, deckfarbig. Er ist also am deutlichsten sichtbar, wenn er in einem dunklen Raum von einer Seite her schief und stark bestrahlt wird (Prinzip der Dunkelfeldbeleuchtung). Hierbei lassen sich spezifische Ringe von nicht spezifischen, opalisierenden Trübungen gut unterscheiden.

Spezifische Ringe werden sogar allmählich immer deutlicher und stärker, sodass die Präzipitate gewöhnlich nach 7—10 Stunden nach der Schichtung als mehr oder weniger gut sichtbare Niederschläge auf dem Boden sich absetzen, während unspezifische Ringe allmählich unsichtbar werden und nie zu einer Niederschlagsbildung führen.

Das « Doppelringphänomen » von FORNET u. MÜLLER (1910) kann ebenfalls für die Beurteilung der spezifischen Präzipitation herangezogen werden.

Ueber den von uns mit « Morgenring » bezeichneten Ausfall der Reaktion, welcher ebenfalls als positive Ringprobe aufzufassen ist, wird weiter unten berichtet (II. Teil, XIII. Abschnitt).

Die präzipitometrische Methode.

Durch die quantitative Bestimmung des Präzipitats lässt sich entweder Präzipitin oder Präzipitinogen auch quantitativ ermitteln, wenn eine der beiden Reaktionssubstanzen dabei konstant bleibt. Für die Präzipitometrie verwendet man gegenwärtig die *volumetrische* Methode. Hierbei bedienten wir uns anfangs des « Mellimeters » von Dr. THÖNI (1911). Die Durchmischung der Reagentien bewirkten wir mit einer langgezogenen Kapillarpipette, an der ein Gummiballon zum Aussaugen und Auspressen der Flüssigkeit angebracht ist. Es ist dabei zu beachten, dass die Spitze der Pipette bis zum Ende des graduierten Teiles des Apparates geht.

Im Mellimeter liessen wir Antigen und Antiserum bei Zimmertemperatur (um 15—20 ° C.) mindestens 7 Stunden lang, gewöhnlich aber 15—24 Stunden aufeinander einwirken. Durch Versetzung der präzipitinogenhaltigen Flüssigkeiten, sowie der Sera mit Carbolsäure wurden etwaige bakterielle Infektionen ausgeschlossen.

Die Zentrifugation dauerte bei einer Tourenzahl von 2000 in der Minute zuerst ½ Stunde für die erste Ablesung. Dann wurde weiter noch einmal während ½ Stunde für die zweite und eine weitere ½ Stunde für die dritte Ablesung zentrifugiert. Von den gewonnenen Ablesungen berechnete man den Mittelwert. Ergab die zweite Zentrifugation ein von der ersten Ablesung stark (mehr als eine Skaleneinheit) abweichendes Resultat, was infolge der bei der volumetrischen Methode vorliegenden physikalischen Verhältnisse nicht immer zu vermeiden war, so wurden diese Proben aus der Versuchsreihe ausgeschaltet. Bei dieser Methode werden natürlich nur relative Werte erhalten.

Die Ablesung der Höhe des Präzipitats geschah mit der Lupe, was beim Mellimeter Schwierigkeiten verursachte, weil der Hintergrund der Skala blau ist und also mehr der makroskopischen Beobachtung dient. Eine weitere Schwierigkeit bei Verwendung des Mellimeters ist die, dass man die Gesichtslinie nicht mit Sicherheit zu der Achse des Röhrchens senkrecht stellen kann.

Der Präzipitometer.

Um die genannten Unbequemlichkeiten zu beseitigen und auch um winzig kleine Mengen des Präzipitats noch ermitteln zu können, liessen wir Röhrchen herstellen nach dem Muster des Mellimeters mit feinerer, auf beiden Seiten markierter Einteilung (anstatt 1.0 mm, 0.5 mm für 1 Grad = eine Skaleneinheit). Ferner wurde das Kaliber des Röhrchens, wo es graduiert ist, etwa auf ⅔ der Mellimetergrösse verkleinert.[1]

Dank dieser Doppelskala kann die Gesichtslinie, ungeachtet der Stellung und Haltung des Röhrchens, immer zu der Achse desselben senkrecht gerichtet werden, wobei die Beobachtungsfehler auf das Minimalste reduziert werden. Der Vorteil der Ablesung mittels der Doppelskala im Vergleich zu derjenigen an

[1] Die Herstellung besorgte die Firma DESAGA-*Heidelberg*.

der einseitigen Graduierung wird aus dem nebenstehenden Schema (Fig. 1) wohl ersichtlich.

Man könnte auch die Striche der Graduierung um die ganze Zirkumferenz des Röhrchens herum markieren lassen. Ein Teilstrich (also 1.0) unseres Präzipitometers entspricht ca. 0.0007 ccm, während der des Mellimeters 0.0015 ccm.

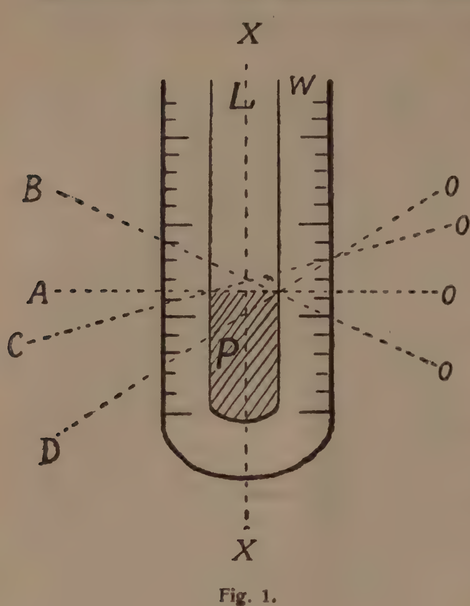


Fig. 1.

L = Lumen des Röhrchens.
W = Dicke der Wandung.
XX = Achse des Röhrchens.
P = abzentrifugierte Menge von Präzipitat.
OA = richtige Ablesung bei Doppelskala.
OB, OC, OD = fehlerhafte Ablesungen bei einseitiger Skala.

Die Kontrolle der Graduierung.

Wie bei allen andern graduierten Apparaten soll man sich auch beim Mellimeter und beim Präzipitometer nicht ohne weiteres auf die Skala verlassen, sondern muss dieselbe vor dem Gebrauch kontrollieren und sich von der Richtigkeit der Teilung überzeugen. Am geeignetsten haben sich uns hierzu Aufschwemmungen von Hammelblutkörperchen erwiesen. Meist findet man keine grosse Abweichung der Graduierung. 0.1 ccm einer 5%-igen Aufschwemmung der gewaschenen Hammelblutkörperchen entspricht 3.6—3.8 Teilstrichen des Präzipitometers und ca. 1.5 des Mellimeters.

Die volumetrische Methode.

Der Schichtprobe gegenüber ist die volumetrische Methode etwas präziser, weil dabei das Präzipitat direkt gemessen wird. Dadurch kann man die Stärke der präzipitatorischen Reaktion, bezw. den Gehalt (Aktivität) des Präzipitinogens oder des Präzipitins zahlenmässig genau angeben und miteinander vergleichen, insofern die Dauer von der Mischung der beiden Reagentien bis

zur Zentrifugation, die Dauer und Stärke der Zentrifugation etc. gleich bleiben.

Sowohl durch die Schichtprobe, als durch die volumetrische Methode kann die Stärke der Reaktion, bezw. der Gehalt der Reaktionssubstanzen nur « relativ quantitativ » bestimmt werden, worauf bereits DEHNE u. HAMBURGER (1904) hingewiesen haben, weil wir uns noch an keine allgemein geltenden Einheiten halten können. Die Anwendung der gravimetrischen Methode für den vorliegenden Zweck scheitert an dem Umstande, dass die Fehlerquellen bei der zwecks nachfolgender exakter Wägung vorzunehmenden Operationen zu gross sind.[1]

Ueber die volumetrische Methode von NUTTAL u. a. bemerkte LEERS (1910) folgendes: «*Indes zeigte die Erfahrung, dass die Absetzung des Präzipitates auch bei längerem und stärkerem Zentrifugieren nicht gleichmässig erfolgt, vielmehr abhängig ist von der lockereren oder festeren Konsistenz des Niederschlags. Ein nicht spezifisches lockeres Präzipitat kann unter Umständen eine höhere Säule ergeben als ein dichtflockiges spezifisches.*» Nach unserer Untersuchungsmethode sind jedoch die Fehlerquellen auf das Minimalste reduziert, wenn namentlich die Veränderungen der Präzipitatmengen durch graphische Darstellung kontrolliert und auch die Bindungstypen berücksichtigt werden (siehe weiter unten).

II.

A. Die Wirkung der Koktion auf die Filtrate der Bakterienkulturen inbezug auf die Präzipitinogene.

Zur Gewinnung der Filtrate verwendeten wir Aufschwemmungen von Agaroberflächenkulturen in physiologischer Kochsalzlösung (1 Oese in 0.5—1.0 ccm NaCl-Lösung) oder Kulturen in flüssigen Nährböden, die in vorerwähnter Weise der Filtration unterzogen wurden.

---

[1] WELSH u. CHAPMAN (1911) verwendeten eben die *gravimetrische* Methode, deren Resultate uns weniger präzis als die der *volumetrischen* Methode erscheinen. Da wir jedoch gezwungen sind, das Ablesen der Bruchteile der Niederschläge innerhalb eines Teilstriches, also innerhalb 0.0007 ccm nur « schätzungsweise » durchzuführen, so ist eine noch feinere präzipitometrische Methode wünschbar.

Mit den Untersuchungsmaterialien, welchen zur längeren Aufbewahrung einige Tropfen 10%-iger Karbolsäure[1] zugesetzt waren (3—5 Tropfen auf 10 ccm Filtrat), füllte man jeweilen mehrere Glasampullen gleichen Inhaltes (von 1.2 ccm). Nach erfolgtem Zuschmelzen wurden sie, mittels entsprechend langer Fäden an ein Stativ gehängt, gleichzeitig in die Nähe des Mittelpunktes eines grossen, kochenden Wasserbades gebracht und nach bestimmten Zeitabschnitten der Koktion eine nach der andern herausgenommen. Nach der Abkühlung wurde eine bestimmte Menge des Ampulleninhalts mittels einer Thermometerpipette in die Präzipitometer gebracht und dann mit einer bestimmten Quantität homologen Antiserums vermischt. Für die Filtrate der Kulturen von Pneumo-, Meningo- und Gonokokken verwendeten wir zu therapeutischen Zwecken fabrizierte Antisera. Für die Filtrate der Kulturen von Bact. typhi und paratyphi B dienten uns die zum Zwecke der Prüfung der Agglutination hergestellten Antisera.[2]

Nach dem Durchmischen des Präzipitometerinhaltes und Abschliessen der Präzipitometer mit Gummipfropfen blieben die Mischungen über Nacht, 15—20 St., bei Zimmertemperatur stehen. Kurz vor der Zentrifugation am folgenden Morgen wurde der Inhalt jedes Gläschens, in welchem nunmehr ein Niederschlag gebildet war, mittels einer langgezogenen Kapillarpipette mehrere Male aufgerührt zum Zwecke der gleichmässigen Verteilung des Niederschlags im Medium. Da der Niederschlag, das Präzipitat, sehr fein ist und gewöhnlich Teilchen davon an der Glaswand anhaften, so muss die Manipulation mit der Pipette sehr vorsichtig erfolgen.

Um die Viskosität der Mischung, Serum + Kulturfiltrat, zu vermindern, so dass das Präzipitat leichter abzuzentrifugieren ist und um die durch Ankleben an der Glaswand etwa zurückbleibende Menge des Präzipitats auf ein Minimum zu reduzieren, gibt man zu der Mischung vor dem Aufrühren mit der Pipette 0.5—1.0 ccm physiologischer Kochsalzlösung. Dabei ist darauf zu

---

[1] Die 10%-ige Karbolsäurelösung wurde erhalten durch jeweilige Erwärmung eines entsprechenden Phenolwassergemisches vor dem Gebrauch, wobei sämtliches Phenol in Lösung geht oder durch entsprechende Verdünnung einer alkoholischen Phenollösung mit Wasser.

[2] Die Antisera wurden meist vom Schweizerischen Serum- und Impfinstitut *Bern* bezogen. Einige liessen wir von Deutschland kommen.

achten, dass das Gesamtquantum der Flüssigkeit in jedem Präzipitometer gleich bleibt.

Für eine Versuchsreihe wurde jeweilen das Antiserum eines Röhrchens benutzt. Das Serum wurde jedesmal noch kurz vor der Vermischung mit dem Filtrate während ½ Stunde zentrifugiert, um jede Spur anderweitiger Niederschläge auszuschliessen.

Bei jedem Versuche wurden die notwendigen Kontrollen ausgeführt, wobei meistens keine Niederschläge oder dann nur nicht messbare Spuren zu beobachten waren.

Die beiden Reagentien für die Präzipitation wurden meistens in Mengen von 0.3 ccm verwendet; die Hauptsache dabei ist natürlich, dass die Quantitäten für eine Versuchsreihe konstant bleiben.

Die Ergebnisse unserer diesbezüglichen Untersuchungen finden sich in den folgenden Tabellen (1—22) wiedergegeben.

---

a) Filtrate der Eierbouillonkulturen von Pneumokokken.

1. 10-tägige Kultur vom Stamme Pn. I, die Reagentien āā 0.3 ccm.

Tabelle 1.

Behandlung des Filtrates	Menge des Präzipitats[1]	
	ungekocht	2 St. lang gekocht
Versuch Nr. 1	10.9[2]	9.2
„ „ 2	10.8	9.0
„ „ 3	10.0	8.9
„ „ 4	10.0	8.6
„ „ 5	10.0	8.3
„ „ 6	10.0	8.2
„ „ 7	9.7	8.0
Mittelwert	**10.2**	**8.6**
Prozent	**100.0**	**84.3**
Abnahme	—	**15.7 %**

[1] Die angeführten Zahlen stellen Mittelwerte von 2—3 Bestimmungen dar.

[2] Anzahl Teilstriche; 1.0 = ein Teilstrich = ca. 0.0007 ccm.

2. 24-stündige Kultur vom Stamme Pn. I, die Reagentien ā̄a 0.2 ccm.

Tabelle 2.

Behandlung des Filtrates	Menge des Präzipitats	
	ungekocht	1 St. lang gekocht
Versuch Nr. 1	7.8	8.0
„ „ 2	7.8	7.5
„ „ 3	7.6	7.2
„ „ 4	7.0	7.0
„ „ 5	6.9	6.8
„ „ 6	6.8	6.5
„ „ 7	6.5	6.4
„ „ 8	6.0	5.8
Mittelwert	**7.05**	**6.9**
Prozent	**100.0**	**97.8**
Abnahme	—	**2.2 %**

3. 4-wöchige Kultur vom Stamme Lifke, die Reagentien ā̄a 0.3 ccm.

Tabelle 3.

Behandlung des Filtrates	Menge des Präzipitats			
	ungekocht	gekocht		
		30 Min.	60 Min.	90 Min.
Versuch Nr. 1	9.2	9.5	9.0	8.4
„ „ 2	9.1	9.4	8.8	8.3
„ „ 3	9.0	9.2	8.8	8.2
„ „ 4	9.0	9.2	8.7	8.2
„ „ 5	8.8	9.1	8.7	8.2
„ „ 6	8.8	9.0	8.7	8.1
„ „ 7	8.5	8.8	8.4	7.8
„ „ 8	8.2	8.4	8.4	7.7
Mittelwert . . .	8.825	9.075	8.688	8.11
Differenz . . .	—	+ 0.25	– 0.137	– 0.715
Prozent	**100.0**	**102.83**	**98.44**	**91.898**
Zu-resp. Abnahme	—	**2.83 %** **Zunahme**	**1.56 %** **Abnahme**	**8.1 %** **Abnahme**

4. 24-stündige Kultur vom Stamme Pn. I (Schichtprobe).

Das zu den obigen Versuchen gebrauchte Antiserum gab mit dem Filtrat einer 24-stündigen Bouillonkultur vom Stamme Lifke bis zur Verdünnung 1 : 16 innerhalb 15 Minuten einen sehr deutlichen Ring. Dieses Antiserum wurde nun mit dem in verschiedenen Graden verdünnten Filtrate einer 24-stündigen Kultur vom Stamme Pn. I geschichtet. Der Befund war folgender:

Tabelle 4.

Behandlung des Filtrates		Ungekocht			Gekocht								
					15 Min.			30 Min.			60 Min.		
		I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III
Verdünnung des Filtrates	1:2	+	++	N.D.	+	++	N.D.	+	++	N.D.	+	++	N.D.
	1:4	+	++	"	+	++	"	+	++	"	+	++	"
	1:8	+	++	"	+	++	"	+	++	"	+	++	"
	1:16	+	++	"	+	++	"	+	++	"	+	++	"
	1:32	0	±	0	0	+	0	0	+	0	0	±	0
	1:64	0	0	0	0	±	0	0	±	0	0	0	0
	1:128	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Erklärung der Zeichen: **I** = sofortiger Befund; **II** = Befund nach 15 Minuten; **III** = derselbe nach Verlauf von 17 Stunden; N. D. = Niederschlag auf dem Boden der Eprouvette.

Anschliessend an die Tabelle sei gleich bemerkt, dass die gekochten Filtrate für die Erzielung einer positiven Ringprobe stärker verdünnt werden konnten als die ungekochten.

b) Filtrate der Agarkulturen von Meningokokken.

1 .8-tägige Kultur vom Stamme A; 0.3 ccm Filtrat u. 0.2 ccm Antiserum.

Tabelle 5.

Behandlung des Filtrates	Menge des Präzipitats	
	ungekocht	2 Std. lang gekocht
Versuch Nr. 1	5.5	4.0
" " 2	5.0	3.6
" " 3	4.8	3.0
" " 4	4.3	2.4
Mittelwert	**4.9**	**3.25**
Prozent	**100.0**	**66.32**
Abnahme	**—**	**33.68 %**

2. Derselbe Versuch mit 8-tägiger Kultur vom Stamme B, die Vermischung der Reagentien wie oben.

Tabelle 6.

Behandlung des Filtrates	Menge des Präzipitats	
	ungekocht	2 Std. lang gekocht
Versuch Nr. 1	5.5	3.3
„ „ 2	4.5	3.0
„ „ 3	4.0	2.8
Mittelwert	**4.66**	**3.03**
Prozent	**100.0**	**65.02**
Abnahme	—	**34.98 %**

3. Derselbe Versuch wie sub 1, unter Benützung von kürzeren Koktionsdauern; die Vermischung der Reagentien wie oben.

Tabelle 7.

Behandlung des Filtrates	Menge des Präzipitats				
	ungekocht	gekocht			
		15 Min.	30 Min.	60 Min.	90 Min.
Versuch Nr. 1	5.5	6.0	5.8	6.0	5.0
„ „ 2	5.0	5.2	5.5	5.0	4.3
„ „ 3	4.8	4.8	4.8	5.0	4.0
„ „ 4	4.3	4.2	4.5	4.2	3.8
Mittelwert . .	**4.9**	**5.05**	**5.15**	**5.05**	**4.27**
Prozent . . .	**100.0**	**103.06**	**105.1**	**103.06**	**87.24**
Zu- resp. Abnahme	—	**3.06 %** Zunahme	**5.1 %** Zunahme	**3.06 %** Zunahme	**12.76 %** Abnahme

4. Derselbe Versuch mit Stamm B; die Vermischung der Reagentien wie oben.

Tabelle 8.

Behandlung des Filtrates	Menge des Präzipitats					
	ungekocht	gekocht				
		15 Min.	30 Min.	60 Min.	90 Min.	120 Min.
Versuch Nr. 1	3.3	3.2	4.3	3.7	3.1	2.8
„ „ 2	3.0	3.1	4.0	3.1	3.0	2.8
„ „ 3	3.0	—	3.8	3.0	3.0	2.5
„ „ 4	2.9	—	3.2	2.8	2.8	2.2
Mittelwert .	3.05	3.15	3.82	3.15	2.97	2.57
Prozent . .	**100.0**	**103.28**	**251.24**	**103.28**	**97.34**	**84.26**
Zu- resp. Abnahme	—	**3.28 %** Zunahme	**25.24 %** Zunahme	**3.28 %** Zunahme	**2.63 %** Abnahme	**15.74 %** Abnahme

5. Versuch mit Stamm B. Filtrat 1 : 2 mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt, 0.3 ccm Filtrat und 0.2 ccm Antiserum.

Tabelle 9.

Koktionsdauer des Filtrates	Menge des Präzipitats		
	Ablesung	Prozent	Zu- resp. Abnahme
0	2.7	**100.00**	—
30 Minuten	3.2	**118.52**	**+ 18.51 %**
60 „	2.9	**107.40**	**+ 7.4 %**
120 „	2.1	**77.70**	**— 22.3 %**

c) Filtrate der Ascitesagarkulturen von Gonokokken.

1. 24-stündige Kultur. Die Reagentien āā 0.2 ccm.

Tabelle 10.

Behandlung des Filtrates	Menge des Präzipitats	
	ungekocht	2 Std. lang gekocht
Versuch Nr. 1	5.0	3.0
„ „ 2	4.5	3.0
„ „ 3	4.0	2.5
„ „ 4	3.0	2.5
Mittelwert	**4.125**	**2.75**
Prozent	**100.0**	**66.6**
Abnahme	—	**33.4 %**

2. 3 Wochen alte Kulturen von 5 verschiedenen Stämmen; Aufschwemmungen gemischt. Die Reagentien ā̄a 0.2 ccm.

Tabelle 11.

Behandlung des Filtrates	Menge des Präzipitats	
	ungekocht	2 Std. lang gekocht
Versuch Nr. 1	13.0	7.0
„ „ 2	12.0	7.0
„ „ 3	12.0	7.0
„ „ 4	12.0	6.0
„ „ 5	10.5	6.5
„ „ 6	10.5	6.2
„ „ 7	10.0	5.5
„ „ 8	10.0	5.2
Mittelwert	**11.25**	**6.3**
Prozent	**100.0**	**56.0**
Abnahme	—	**44 %**

3. 3—4 Wochen alte Kulturen von weiteren Stämmen; Aufschwemmungen gemischt. Die Reagentien ā̄a 0.2 ccm.

Tabelle 12.

Behandlung des Filtrates	Menge des Präzipitats				
	ungekocht	gekocht			
		15 Min.	30 Min.	60 Min.	120 Min.
Versuch Nr. 1	26.0	22.0	19.0	18.0	17.0
„ „ 2	26.0	21.0	18.0	18.0	16.0
„ „ 3	24.0	19.0	16.0	15.0	15.0
„ „ 4	23.0	18.0	16.0	15.0	14.0
Mittelwert . .	**24.7**	**20.0**	**17.2**	**16.5**	**15.5**
Prozent . . .	**100.0**	**80.9**	**69.75**	**66.8**	**62.75**
Abnahme . .	—	**19 %**	**30 %**	**33 %**	**37 %**[1]

[1] Vergleiche Tabelle 13.

4. Schichtproben mit den sub 3 erwähnten Filtraten.

Tabelle 13.

Behandlung des Filtrates	Ungekocht			Gekocht ½ Stunde			Gekocht 2 Stunden		
	I	II	III	I	II	III	I	II	III
Verdünnung des Filtrats 1:2	++	+++	+++	++	+++	+++	++	+++	+++
1:4	++	+++	+++	++	+++	+++	++	+++	+++
1:8	++	+++	+++	++	+++	+++	++	+++	+++
1:16	±	++	++	±	++	++	+	+++	+++
1:32	±	+	+	±	+	+	+	++	+++
1:64	0	0	0	0	0	0	±	+	++
1:128	0	0	0	0	0	0	0	±	+ [1]
1:256	0	0	0	0	0	0	0	±	±
1:512	0	0	0	0	0	0	0	0	0

I = sofortiger Befund; II = Befund nach 15 Min.; III = derselbe nach 60 Min.

d) Filtrate der Glyzerinagarkulturen von Milzbrandbazillen.

Von zwei 7 Tage alten Glyzerinagarröhrchen machten wir mit 15 ccm. Kochsalzlösung eine Aufschwemmung, welche über Nacht bei Zimmertemperatur gelassen und dann durch eine Kerze filtriert wurde. Die weitere Behandlung des Filtrates erfolgte in üblicher Weise. Als Antiserum benutzten wir das präzipitierende Milzbrandserum ASCOLI's für dessen freundliche Ueberlassung wir an dieser Stelle Herrn Prof. A. ASCOLI in *Mailand* unseren wärmsten Dank aussprechen. Die Reagentien wurden zu je 0.4 ccm vermischt. Das Ergebnis war folgendes:

Tabelle 14.

Behandlung des Filtrates	Menge des Präzipitats: Ablesung	Menge des Präzipitats: Differenz	Schichtprobe: Sofort bis 1 Min.	Schichtprobe: 15 Min.
ungekocht	1.6	—	0	++
15 Min. gekocht .	1.4 (?) [2]	—	+	++
45 „ „ .	1.6	± 0	+	++
75 „ „ .	1.6	± 0	+	++
120 „ „ .	1.6	± 0	+	++

[1] Es stellte sich heraus, dass das 2 Stunden gekochte Filtrat für die Erzielung einer positiven Ringprobe stärker verdünnt werden konnte, als das ungekochte Filtrat, während umgekehrt das erstere gegenüber dem letzteren eine kleinere Menge Präzipitat ergab (Tabelle 12).

[2] Diese ist offenbar einem technischen Fehler zuzuschreiben.

e) Filtrate der Kulturen von Bact. typhi.

1. Agarkultur im Alter von 2—4 Tagen; Stamm A.[1] Die Reagentien ãã 0.2 ccm.[2]

Tabelle 15.

Behandlung des Filtrates	Menge des Präzipitats				
	ungekocht	gekocht			
		15 Min.	30 Min.	60 Min.	120 Min.
Versuch Nr. 1	8.0	7.0	6.0 (?)	8.0	7.5
„ „ 2	6.0	6.0	5.5	5.0	6.5
„ „ 3	6.0	5.5	6.0	5.0	6.0
„ „ 4	5.0	5.0	5.2	5.0	5.2
„ „ 5	4.2	5.0	5.3	4.2	5.0
Mittelwert .	5.8	5.7	5.5	5.4	6.0
Prozent . .	100.0	98.27	94.82	93.10	103.44[3]
Ab- resp. Zunahme	—	1.72 % Abnahme	5.18 % Abnahme	6.89 % Abnahme	3.44 % Zunahme (?)

2. 24-stündige Bouillonkultur vom Stamme A. Die Vermischung von 0.2 ccm Filtrat und 0.1 ccm Antiserum.

Tabelle 16.

Behandlung des Filtrates	Menge des Präzipitats	
	ungekocht	2 Std. lang gekocht
Versuch Nr. 1	1.0	2.0
„ „ 2	1.0	2.0
„ „ 3	1.0	1.8
„ „ 4	0.8	1.5
„ „ 5	0.8	1.5
„ „ 6	0.8	1.5
„ „ 7	0.7	1.0
„ „ 8	0.5	1.0
Mittelwert	0.83	1.54
Prozent	100.0	186.36
Zunahme	—	86.36 %[4]

[1] Bakterien von 5 Agarröhrchen wurden mit 25 ccm NaCl-Lösung aufgeschwemmt.

[2] Der Aggl.-Titer des verwendeten Antiserums war 0.0001.

[3] Dieser Befund dürfte vorläufig als fraglich erscheinen.

[4] Diese Zunahme scheint gegenüber den anderen zu gross zu sein.

3. 24-stündige Bouillonkultur vom Stamme B. 0.2 ccm des Filtrates und 0.1 ccm eines Antiserums.[1]

Tabelle 17.

Behandlung des Filtrates	Menge des Präzipitats			Schichtprobe		
	Ablesung	Prozent	Zunahme	sofort	15 Min.	17 Std.
ungekocht	2.5	100	—	0	+	N. D.
15 Min. gekocht	2.5	100	—	0	+++	„
30 „ „	3.2	128	28 %	+	++	„
60 „ „	3.1	124	24 %	+	++	„
120 „ „	3.1	124	24 %	++	+++	„

4. 24-stündige Bouillonkultur vom Stamme C. Die Vermischung der Reagentien wie oben.

Tabelle 18.

Behandlung des Filtrates	Menge des Präzipitats		
	Ablesung	Prozent	Zunahme
ungekocht	1.4	100.0	—
15 Min. gekocht .	1.5	107.0	7.0 %
30 „ „ . .	1.9	135.7	35.7 %
60 „ „ . .	2.3	164.3	64.3 %
120 „ „ . .	1.7	121.5	21.5 %

f) Filtrate der Bouillonkulturen von Bact. paratyphi B.

Bei allen nachstehend angegebenen Untersuchungen wurde ein Antiparatyphusserum (mit Aggl.-Titer 0.0001) nach der Verdünnung mit physiologischer Kochsalzlösung (1:5) verwendet.

[1] Der Aggl.-Titer war 0.0002.

1. 24-stündige Kultur vom Stamme A. Reagentien āā 0.2 ccm.

Tabelle 19.

Behandlung des Filtrates	Menge des Präzipitats	
	ungekocht	2 Std. lang gekocht
Versuch Nr. 1	2.7	3.5
„ „ 2	2.7	3.5
„ „ 3	2.8	3.3
„ „ 4	3.3	3.3
„ „ 5	2.5	3.0
„ „ 6	2.5	3.0
„ „ 7	2.3	3.2
„ „ 8	2.0	3.0
Mittelwert	**2.6**	**3.2**
Prozent	**100.0**	**123.0**
Zunahme	—	**23 %**

2. 24-stündige Kultur vom Stamme B. Die Vermischung der Reagentien wie oben.

Tabelle 20.

Behandlung des Filtrates	Menge des Präzipitats		
	Ablesung	Prozent	Zunahme
ungekocht	3.2	**100.0**	—
15 Min. gekocht .	4.0	**125.0**	**25.0 %**
30 „ „ . .	4.5	**140.6**	**40.6 %**
60 „ „ . .	4.5	**140.6**	**40.6 %**
120 „ „ . .	4.0	**125.0**	**25.0 %**

3. 24-stündige Kultur vom Stamme C. Die Vermischung der Reagentien wie oben.

Tabelle 21.

Behandlung des Filtrates	Menge des Präzipitats		
	Ablesung	Prozent	Zunahme
ungekocht	4.2	**100.0**	—
15 Min. gekocht .	4.6	**109.5**	**9.5 %**
30 „ „ .	5.2	**123.8**	**23.8 %**
60 „ „ .	5.2	**123.8**	**23.8 %**
120 „ „ .	5.3	**126.8**	**26.1 %**

4. Schichtproben mit den sub 2 erwähnten Filtraten und dem 1 : 5 verdünnten Antiserum.

Tabelle 22.

Behandlung des Filtrates	Unverdünntes Filtrat				1 : 5 verdünntes Filtrat			
	sofort	15 Min.	3 Std.	17 Std.	sofort	15 Min.	3 Std.	17 Std.
ungekocht	+	+ +	N. D.	N. D.	0	+	(±)	N. D.
15 Min. gekocht	+	+ + +	"	"	+	+ +	(±)	"
30 " "	+ +	+ + +	"	"	+	+	(±)	"
60 " "	+ +	+ + +	"	"	+	+ +	N. D.	"
120 " "	+ +	+ + +	"	"	+ +	+ +	N. D.	"

Mit (±) werden Ringe mit stark verschwommenen Konturen bezeichnet.

B. Zusammenfassung der vorerwähnten Versuchsergebnisse.

1. Die Filtrate der Kulturen von Pneumokokken, Meningokokken, Gonokokken, Milzbrandbazillen, Typhus- und Paratyphus-B-Bazillen behalten selbst nach 2 Stunden andauernder Koktion noch die Fähigkeit, mit ihren homologen Antiseren Präzipitat zu bilden. Dabei ist besonders hervorzuheben, dass die Antisera von solchen Tieren herstammten, welche **nicht** etwa mit **gekochten,** sondern mit vollkommen entwicklungsfähigen Kulturen behandelt waren.

2. Das Verhalten der gekochten Filtrate im Vergleich zu den ungekochten ist je nach der Bakterienart, dem Nährboden, dem Alter der Kultur und der Zeitdauer der Koktion verschieden.

3. Nach einer 2-stündigen Koktion war eine Abnahme der Präzipitatmenge bei Pneumokokken von 15.7 %, bei Meningokokken von 15.74—34.98 % und bei Gonokokken von 33.4—44 % festzustellen; bei Milzbrandbazillen konnte weder Ab- noch Zunahme konstatiert werden; dagegen ergaben *Bact. typhi* und *paratyphi B* noch eine deutliche (21—26 %-ige) Zunahme der Niederschlagsmenge (siehe Tabellen 17—21).[1]

---

[1] In Tabelle 16 wird sogar eine Zunahme von 86.36 % angegeben. In Anbetracht der niedrigen absoluten Präzipitatwerte könnte diese auffallend hohe Zahl in Frage gezogen werden, weshalb wir auf ihre Berücksichtigung in dieser Zusammenfassung verzichteten.

4. Die Meningokokken ergaben eine Erhöhuug der Präzipitatmenge auch bei den während einer Stunde der Koktion unterzogenen Filtraten (3.06 %, Tab. 7). Bei den Pneumokokken endlich liess sich eine Steigerung des Präzipitates nur bei halbstündiger Koktion konstatieren (2.83 %, Tab. 3).

5. Im allgemeinen ergaben die einer **30 Minuten** dauernden Koktion ausgesetzten Filtrate die grössten Präzipitatwerte; einzig bei den Gonokokken wurde eine Abnahme verzeichnet.

C. Die Deutung unserer Befunde.

Aus den bisherigen Ergebnissen ging hervor, dass diejenigen Reaktionssubstanzen in den Filtraten der Bakterienkulturen, welche mit den entsprechenden Antiseren Präzipitat bilden, durch die Koktion ihre präzipitatorische Eigenschaft **nicht** verlieren, d. h. dass Präzipitinogene bakteriellen Ursprungs koktostabil sind. Es entsteht nun die Frage, wie man sich die Tatsache zu erklären hat, dass eine ½—1 Stunde dauernde Koktion die Filtrate so beeinflusst, dass sie mit den entsprechenden Antiseren die grösste Menge Präzipitat zu produzieren imstande sind. Uns will scheinen, dass die Annahme einer besondern Substanz in den Nativkulturfiltraten, welche den Vorgang der präzipitatorischen Reaktion mehr oder weniger verhindert, am naheliegendsten sei.[1]

Diese supponierte Substanz, wir wollen sie **„Impedin“** bezeichnen, verhindert also in Nativfiltraten der Bakterienkulturen den Prozess der Präzipitation, sodass eine kleinere Menge Präzipitat zustande kommt, und zudem ist sie gegenüber dem Präzipitinogen in einem höheren Masse koktolabil. Die ½ Stunde dauernde Koktion genügt meistens, die Impedine vollständig wirkungslos zu machen, während das Präzipitinogen sogar nach der 2-stündigen Koktion noch deutlich seine Eigenschaften behält. Nach unserer Annahme des Vorkommens von Impedin muss also ein Nativkulturfiltrat präzipitatorisch schwächer als ein gekochtes Filtrat wirken.

[1] Ob diese Substanz gegen das Präzipitinogen oder gegen das Präzipitin oder aber gegen beide Körper zugleich ihren hemmenden Einfluss geltend macht, ist eine vorläufig noch offene Frage.

Dies ist z. B. sehr ausgesprochen bei Bouillonkulturfiltraten von *Bact. typhi* oder *paratyphi B* der Fall. Dagegen lässt sich das Impedin bei Gonokokken kaum nachweisen; denn das Präzipitinogen dieses Mikroben wird durch Siedehitze auch gleichzeitig ziemlich hochgradig beschädigt.

Da nun die Menge des Präzipitats sich nach der Zeitdauer der Koktion des Kulturfiltrates verändert, so lässt sich diese Veränderung mittels einer Kurve demonstrieren. In Fig. 2 haben wir als Beispiel die in Tabelle 20 (Seite 22) angegebenen Zahlen gra-

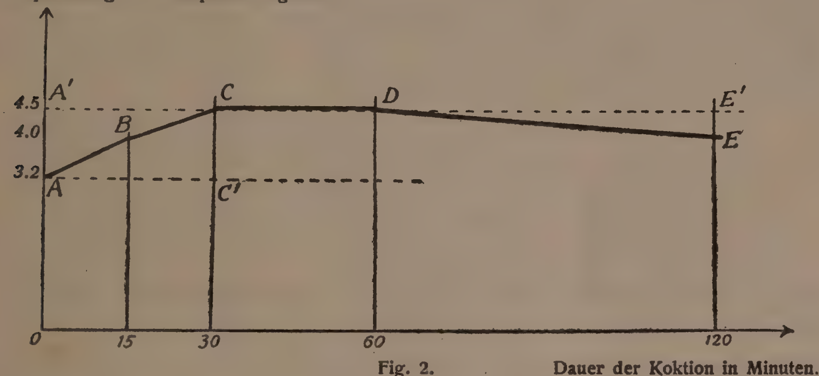


Fig. 2.

Graphische Darstellung der Veränderung der Präzipitatmenge je nach der Dauer der Koktion des keimfreien Kulturfiltrates (vergl. Tabelle 20).

phisch dargestellt. Hier sieht man sehr deutlich den Einfluss der Koktion einerseits auf das **Impedin,** andererseits auf das **Präzipitinogen.**

Die Vertikallinie **30 C** stellt die erste maximale Menge des Präzipitats dar, welche mit dem **30** Minuten lang gekochten Filtrate gewonnen wurde. Hier hört die Wirkung des Impedins infolge der Koktion gänzlich auf. Es wäre sonst die Kurve, wie die punktierte Linie AC' andeutet, anstatt anfänglich anzusteigen horizontal verlaufen. **Das Dreieck CA'A veranschaulicht also den Effekt des Impedins.**

Die Wirksamkeit des im Filtrate enthaltenen Präzipitinogens bleibt nach der $^1/_2$-stündigen Koktion maximal und konstant für die weitere 30 Minuten lang dauernde gleichstarke Erhitzung, was durch die Linie **CD** als der höchsten Stelle der ganzen Kurve zum Ausdruck kommt. Durch das Viereck **30 CD 60**

wird somit der vollständige Effekt des Präzipitinogens angedeutet, wobei also weder das Impedin noch die Siedehitze seine «Wirkungsbreite» verschmälerten.

Wird jedoch die Koktion über 1 Stunde fortgesetzt, so erleidet allerdings die Wirkung des Präzipitinogens, wie aus dem abfallenden Verhalten der Linie **DE** hervorgeht, ganz allmählich eine Abschwächung. Die Linie **120 E** stellt dann diejenige Menge des Präzipitats dar, welche mit dem 2 Stunden lang gekochten Filtrate gewonnen wurde. Das Dreieck **E'DE** zeigt die infolge dieser weiteren Koktionsdauer ausgeschaltete Präzipitatmenge, also die Abschwächung der Präzipitinogene.

Es ist bekannt, dass eine zu grosse Dosis des Präzipitinogens oder eine zu starke Konzentration desselben die Präzipitation hemmt. Man könnte daher unsere Ergebnisse auch in der Weise zu erklären versuchen, dass man annimmt, das native Kulturfiltrat weise eine zu starke Konzentration des Präzipitinogens auf, sodass die Präzipitatbildung gestört oder gehemmt wird. Mit der Dauer der Koktion werde dann die Wirksamkeit des Präzipitinogens soweit abgeschwächt, dass es zur Bildung der maximalen Niederschlagsmenge kommt. Bei der noch länger andauernden Koktion endlich trete aber die zunehmende Abschwächung des Präzipitinogens in einer immer kleiner werdenden Präzipitatmenge zu Tage.

Nach dieser Erklärungsweise müsste man somit dem Nativkulturfiltrate die stärkste präzipitatorische Wirksamkeit zuschreiben, und dem gekochten eine bedeutend schwächere. Das ist aber in Wirklichkeit nicht der Fall. Die Tatsache, dass ein gekochtes Filtrat, welches die maximale Menge Präzipitat ergibt, gegenüber dem nativen Kulturfiltrate eine weit stärkere präzipitatorische Wirksamkeit besitzt, lässt sich einerseits durch das Verhalten ihrer Verdünnungen und andererseits, wie später gezeigt wird, durch die Ergebnisse der typischen Bindungsverhältnisse der beiden Reaktionssubstanzen beweisen. Bei einer 24-stündigen Pneumokokkenbouillonkultur reagierte z. B. das Nativkulturfiltrat in Schichtproben innerhalb 15 Minuten bis zur Verdünnung 1:16, während beim $^1/_2$ Stunde

lang gekochten Filtrate die Reaktion unter gleichen Bedingungen noch bis zur Verdünnung 1:32 positiv ausfiel (Tab. 4, Seite 15). Aehnliche Befunde wurden weiter über Filtrate der Gonokokkenkulturen in Tabelle 13 und über diejenigen der Kulturen von *Bact. paratyphi* B in Tabelle 22 wiedergegeben.

Ohne die Annahme des « Impedins » könnten unsere Ergebnisse auch noch folgendermassen erklärt werden: Die nativen Kulturfiltrate enthalten neben Präzipitinogenen auch solche Vorsubstanzen, von denen erst durch die Koktion weitere (mit den gewöhnlichen entweder identische oder nicht identische) Präzipitinogene abgespalten werden, die dann die Menge des Präzipitats vermehren. Uns aber scheint die Annahme des « Impedins » wahrscheinlicher zu sein. Eine Klärung dieser Frage muss weiteren Untersuchungen vorbehalten bleiben.

D. Diskussion.

1. Ueber die Idee, Antisera als Indikatoren und „Fänger" der antigenen Substanzen zu betrachten.

Da die oben erwähnte Hemmungserscheinung der Präzipitation von den Nährböden unabhängig war, so müssen wir die Herkunft der **Impedine** gleich wie die der Präzipitinogene in den Bakterien selbst suchen. Es ist nun allgemein anerkannt, dass heterogene Eiweisskörper, seien sie bakteriellen, vegetabilischen oder animalischen Ursprungs, spezifische Antikörper, wie Agglutinine, Präzipitine und lytische Ambozeptoren, auszulösen imstande sind (PICK 1912). NOGUCHI (1903) hatte sogar an Kaltblütern (Schildkröten) nachgewiesen, dass Blut eines Tieres bei einem anderen Individuum derselben Spezies *heterogen*, somit auch *antigen* wirken konnte, sodass dadurch Iso-Agglutinine und Iso-Hämolysine im Serum auftraten.[1]

Nicht nur native Eiweisskörper, sondern auch lösliche Substanzen von thermisch oder chemisch denaturierten Eiweisskörpern — Abbauprodukte derselben, welche keine Biuretreaktion mehr

---

[1] Ueber Isoantikörper liegen noch die Untersuchungen von UHLENHUTH, EHRLICH u. MORGENROTH, METALNIKOFF, v. DUNGERN u. HIRSCHFELD, M. ASCOLI, LIEPMANN, LANDSTEINER, HALPERN etc. vor.

geben — sind fähig, spezifische Antikörper herbeizuführen. Die Antigene zur Produktion spezifischer Präzipitine brauchen sonach nicht immer Nativeiweiss selbst zu sein; sogar die Abbauprodukte der Eiweisskörper nach der Trypsinverdauung scheinen dazu geeignet zu sein (OBERMAYER u. PICK 1902—3, JAKOBY 1902, MICHAELIS u. OPPENHEIMER 1903 etc.).

Ferner stellte FRANCESCHELLI (1909) fest, dass bei autolysierten und dialysierten Lösungen von Lebereiweiss die Präzipitation nicht wesentlich abgeschwächt war.

OBERMAYER u. PICK (1904) beobachteten jedoch, dass wiederholt umkrystallisiertes Eieralbumin, das genügend gereinigt überhaupt nicht präzipitinogen wirkt, auch nach dem Kochen keine Präzipitinbildung im Tierkörper herbeizuführen vermochte, im Gegensatz zu dem von den Autoren früher beschriebenen Verhalten des gekochten Eiklars. Es scheint demnach auch Substanzen zu geben, welche — selbst Eiweisskörper oder Eiweissderivate — doch keine Präzipitinbildung veranlassen.

Dagegen hatte ROSTOSKI (1902) kristallisierendes Albumin aus Pferdeserum Kaninchen intraperitoneal eingespritzt und gefunden, dass das Antiserum mit der antigenen Eiweisslösung, ebensogut wie mit anderen Eiweissarten vom Pferde präzipitatorisch reagierte, so dass sich die Unterscheidung der Eiweisskörper desselben Ursprungs mittels der Präzipitinreaktion als unmöglich erwies. Darnach muss krystallisierendes Albumin des Pferdeserums doch imstande sein, Präzipitin hervorzurufen, welches zugleich mit anderen Eiweissarten des Pferdeserums reagiert. Auch MYERS (1900) konnte durch krystallinisches Hühnereier-Eiweiss wirksame Antisera gewinnen.

Trotz der zahlreichen Unterscheidungsmethoden der Eiweissarten für Euglobuline, Pseudoglobuline, kristallisierende und nicht krystallisierende Albumine und BENCE-JONE'sche Eiweisskörper scheinen somit die biologisch-spezifisch reagierenden **„Kernsubstanzen“** für alle immer dieselben zu bleiben, solange die Eiweissarten von derselben Abstammung noch als solche bestehen (*„Gesetz von der Arteinheit“*, M. ASCOLI, HAMBURGER etc.). Selbst die Denaturierung der Eiweisskörper durch hohe Temperaturen scheint diese Kernsubstanz nicht im geringsten zu beeinträchtigen (NICOLLE, PICK, SCHÜTZE, v. DUNGERN etc.).

Für die Antikörperbildung hat KLEIN (1902) mit Recht zwei Postulate aufgestellt: 1. Die antikörperbildungsfähigen Substanzen müssen eiweissartige Körper sein. 2. Die Substanzen müssen für das Versuchstier körperfremd sein. Nach seinen Untersuchungen hat keine Substanz, welche nicht zu den Eiweisskörpern zu rechnen ist, die Fähigkeit, Präzipitin auszulösen.

Die Frage, ob unser supponiertes **Impedin** antigener Natur sei, dürfte vorläufig noch nicht mit Sicherheit zu entscheiden sein, ist aber, wie aus den folgenden Erörterungen hervorgeht, sehr wahrscheinlich im verneinenden Sinne zu beantworten:

Wenn wir ein Bouillonkulturfiltrat der in Frage kommenden Bakterienart teils einer $^1/_2$-stündigen Koktion unterwerfen, teils nicht erhitzen und jetzt mit beiden Teilen die Präzipitationsreaktion mit homologem, mittels Immunisierung mit lebenden Kulturen erhaltenen Antiserum ausführen, so ergibt sich beim Reaktionsgemisch mit erhitzt gewesenem Filtrat eine grössere Präzipitatmenge. Dieser Befund ist ja zu erwarten, wenn wir an die relativ bedeutende, präzipitatbildungswidrige Eigenschaft des thermolabilen Impedins denken, die nun durch die Erhitzung mehr oder weniger ausgeschaltet ist.

Es ist nun aber noch die Möglichkeit eines weiteren Vorganges zu berücksichtigen, eines Vorganges, der eine dem erwähnten hemmenden Einfluss entgegengesetzte Wirkung ausübte, die nur darum nicht sinnfällig würde, weil sie quantitativ um ein Erhebliches geringer ausfiele als die Hemmung. Wenn wir nämlich annehmen, die in den Organismus eingeführten Impedine einer Lebendkultur seien neben dem Präzipitinogen sui generis befähigt, entsprechende Antikörper (Präzipitine) auszulösen, so kämen wir zum Schluss, dass im nicht erhitzt gewesenen Filtrate die Bildung zweier verschiedenartiger Präzipitate zu Stande kommen müsste: einer Präzipitinogen-Präzipitinbindung und einer Impedin-Präzipitinbindung. Dieser präzipitatvermehrende Vorgang kann aber nicht sichtbar werden, entweder weil er gegenüber der auf die Präzipitinogen-Präzipitinverbindung ausgeübten Hemmung des Impedins zu schwach ausfällt oder auch weil er dadurch mehr oder weniger unterdrückt wird, dass die eine dafür notwendige Komponente, nämlich das Impedin, bei dem Parallelvorgang der Präzipitinogen-Präzipitinbindung (auf die es ja hemmend wirkt)

so in Mitleidenschaft gezogen wird, dass es für seinen eigenen Antikörper (Präzipitin) nicht mehr zur Verfügung steht.

Es muss also ungeachtet der Verbindung („Neutralisierung“) des Impedins mit seinem Antikörper ersteres noch imstande sein, einen starken hemmenden Einfluss auf dritte Körper auszuüben oder es wird das Impedin an einer Verbindung mit seinem Antikörper, auf den es doch, wie a priori anzunehmen ist, am schärfsten abgestimmt sein dürfte, durch dritte (serologische) Substanzen verhindert. Die antipräzipitatorische Wirkung einerseits und die

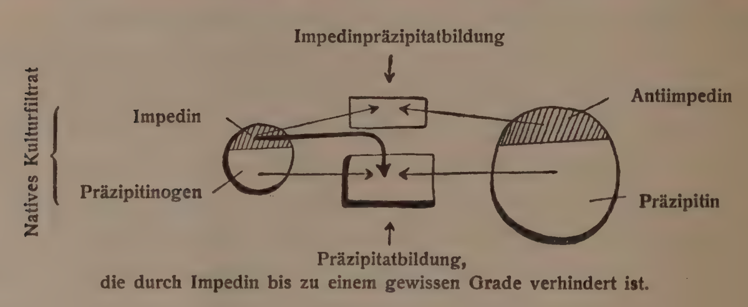


Fig. 3 A.

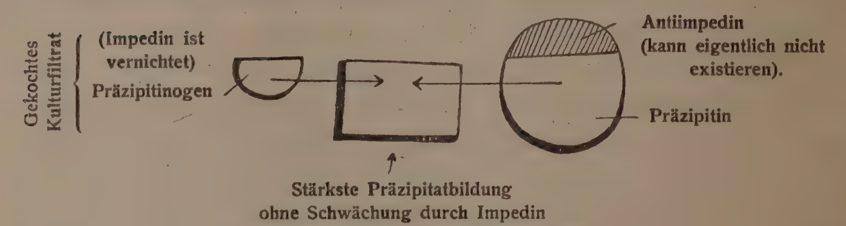


Fig. 3 B.

präzipitatbildende andererseits lassen sich nicht in einer Substanz (Impedin) vereinigen. Es sind also für die Annahme des Vorkommens von Antiimpedinen (Präzipitinen, die gegen Impedine gerichtet sind) unwahrscheinliche Hülfshypothesen erforderlich, und wir kommen zum Schlusse, dass das **Impedin** zur Auslösung von Antikörpern nicht befähigt, also kein Präzipitinogen sein dürfte. (Hierzu Fig. 3, A und B).

Es drängt sich hier nun eine Reihe von Fragen auf, die zur Zeit noch nicht beantwortet werden können, so z. B.: Sind die Impedine keine Eiweissarten, da sie keine Präzipitine im Tierkörper auszulösen vermögen? Gibt es überhaupt heterogene Eiweiss-

körper, welche keine spezifischen Präzipitine herbeiführen? Handelt es sich stets um Eiweissubstanzen, wenn Kulturfiltrate mit entsprechenden Antiseren präzipitatorisch reagieren?

Wir sind wohl vorläufig zu der Annahme berechtigt, dass die Immunkörper (oder Antikörper) auslösenden Substanzen alle von Eiweissnatur sind und somit auch *präzipitinogen* wirken oder mit anderen Worten, dass auch Lysinogene, Agglutinogene etc. als Präzipitinogene aufgefasst werden können, weil sie Eiweisskörper sind. Dies legt den Gedanken nahe, die Antisera als «Fänger» zu gebrauchen, um in einem Gemenge mannigfacher Substanzen — wie es eben die Kulturfiltrate sind — die nur zur Immunisation nützlichen Eisweissarten von anderweitigen unwirksamen oder gar antagonistisch wirkenden, schädlichen Substanzen (wie z. B. Impedinen) zu isolieren, denn ungeachtet der Einverleibung **lebender Kulturen** enthalten die Antisera Antikörper nicht gegen alle Substanzen der Kulturen, sondern nur gegen bestimmte, die eben antigene Eigenschaften besitzen. Mittels der Antikörper, welche durch Verwendung von nativen Kulturen gewonnen sind, muss man also (mittels der Präzipitation) sämtliche für die Immunisation nötigen Antigene isolieren können, weil, wie oben erwähnt, alle Antigene zugleich Präzipitinogene sind. Voraussetzung für das Zustandekommen des Präzipitationsphänomens ist jedoch das richtige Mischungsverhältnis der Reagenzien. Wenn in einem Gemisch von Antiserum und Kulturfiltrat ein Präzipitat entsteht, dann müssen sämtliche Arten antigener Substanzen — nämlich alle artspezifische Eiweisskörper — im **Präzipitat** enthalten sein.

2. Ueber ein Verfahren, antigene Substanzen in Form von Präzipitat zu isolieren. [1]

Wenn man also ein Kulturfiltrat mit einem präzipitierenden, homologen Immunserum versetzt, welches von einem mit frischen Kulturen behandelten Tiere stammt, so müssen diejenigen Substanzen der Kultur, welche eben Antigeneigenschaften besitzen (und an sich Eiweissarten sind), von den Immunkörpern des Antiserums fixiert werden und zwar als eine unlösliche Verbindung (das

[1] Hierzu sind noch die Ergebnisse der Versuche über «Präzipitate», I. Teil, VI. Abschnitt, zu vergleichen.

Präzipitat), vorausgesetzt, dass die Immunkörper dazu hinreichen (Vergleiche die Bindungsverhältnisse zwischen Antikörper und Antigen).

Die bei der Immunisation keine Rolle spielenden, gelöst bleibenden Substanzen können dabei durch Waschen des Präzipitats entfernt werden, da das Präzipitat relativ wasserunlöslich ist. Der durch die etwaige Dissoziation der Reaktionssubstanzen im erneuerten, das Präzipitat suspendierenden Medium (EISENBERG u. VOLK 1901—2) eintretende Verlust an antigenen Substanzen ist von keinem Belang, wenn man dieselben mit Antikörpern übersättigt hat, weshalb der Gebrauch von viel Antiserum notwendig ist. Auf diese Weise muss man « antigene Substanzen » in einem ziemlich gereinigten Zustande bekommen können (und zwar eben in Verbindung mit Antikörpern). Umgekehrt haben LANDSTEINER, BAIL etc. Versuche angestellt, mittels unlöslicher « Antigene » (Bakterienleiber, Erythrozyten) entsprechende « Antikörper » zu isolieren.

3. Ueber die Idee, spezifischen Präzipitaten praktische Verwendungen zukommen zu lassen.

Die Verbindung zwischen Antigen und Antikörper bedeutet nicht die sofortige Vernichtung der Wirksamkeit beider Reaktionssubstanzen. Die mit Antikörpern gebundenen antigenen Substanzen können unter Umständen ihre Funktionen weiter entfalten oder aus ihrer Verbindung regeneriert werden. (BUCHNER, ROUX u. VAILLARD, ROUX u. MARTIN, SELINOW[1], CALMETTE, CALMETTE u. MASSOL, WASSERMANN, REHNS[1], NICOLLE u. TRÉNEL, KRETZ, PFEIFFER, PFEIFFER u. MITA, NEISSER u. LUBOWSKI, SACHS, MARENGHI, DREYER u. MADSEN, DANYSZ, DZIERZGOWSKI, MORGENROTH u. WILLANEN, BAIL u. TSUDA, TSUDA, LEUCHS, ALTMANN, BESREDKA, LEVY u. AOKI, HOROWITZ, v. EISLER u. LŒWENSTEIN etc.).

Berücksichtigt man die spontane Dissoziation einer Antigen-Antikörperverbindung in ihre Komponenten im Ueberschuss indifferenten Mediums, so kann es fast als Regel betrachtet werden,

[1] Zitiert nach EISENBERG 1903.

dass spezifische Präzipitate, in die Blutzirkulation eingebracht, die Wirksamkeit beider Komponenten sofort in Kraft setzen. Es müssen daher die gewaschenen spezifischen Präzipitate «ideale Vakzine» abgeben.

Die serologische Bedeutung für die Wirksamkeit der sogenannten sensibilisierten Vakzinen (BESREDKA) ist demzufolge darin zu suchen, dass die betreffenden Kulturen durch die Prozeduren der «Sensibilisierung» von den zur Immunisation unnötigen oder sogar schädlichen Substanzen möglichst gereinigt werden.

4. Ueber die Natur der Impedine.

Von den Hefen ist bekannt, dass der durch sie erzeugte Alkohol sowohl gegen die betreffenden Hefezellen, als auch gegen andere Mikroorganismen schädlich wirken kann. Auch bei den Bakterienkulturen sind iso- und hetero-antagonistische, bakterizide Stoffwechselprodukte schon lange nachgewiesen worden (EMMERICH u. LŒW 1899, 1901; EMMERICH, LŒW u. KORSCHNU 1902; DIETRICH 1901; KLIMOFF 1901; TAVERNARI 1902; KRENKER 1903; CONRADI 1902, 1903; LODE 1903; EIJKMAN 1904 etc.). KNORR (1897) hat auch festgestellt, dass in den Nährlösungen der Tetanusbazillen unter Umständen Substanzen gebildet werden, welche gegen Tetanusgift antagonistisch wirken. Ferner berichtete RUATA (1905) über Granulabildung in Kulturen der Vibrionen, die ebenfalls auf eine schädigende Wirkung ihrer Stoffwechselprodukte zurückzuführen sein dürfte. Sodann zeigte CONRADI (1901), dass sowohl von den tierischen, als auch von den pflanzlichen Zellen bei der Autolyse bakterizide Stoffe produziert werden Ganz analog konnte später konstatiert werden, dass in jeder Bakterienzelle autolytische Fermente präformiert existieren und demnach in jeder üppig wachsenden Bakterienkultur aus den durch Autolyse zerfallenden Bakterienleibern autolytisch-bakterizide Zersetzungsprodukte entstehen, welche dann die Bakterien in der Kultur abtöten.

Die bakteriziden Stoffe in Kulturen können demnach entweder direkt abtötender Natur sein wie der Alkohol im oben angeführten Beispiel, oder aber sie wirken indirekt als Fermente. Diese werden entweder von der gesunden Bakterienzelle abgeschieden oder sie gelangen erst in Freiheit bei der Autolyse. Das ziemlich rasche Eintreten der Herabsetzung der Virulenz resp. der Wachstumshemmung in den auf beschränktem Raum sich entwickelnden Bak-

terienkulturen (GRUBER u. WIENER, GOTSCHLICH u. WEIGANG, HEHEWERTH etc.) ist wohl eher diesen Momenten zuzuschreiben als der Erschöpfung des Nährmaterials[1]. So konnte CONRADI Cholerabouillonkulturen nach Entfernung der autolytischen, bakteriziden Substanzen durch Dialyse, EIJKMAN Colikulturen durch ½-stündige Erhitzung auf 56° C regenerieren.

Es fragt sich nun, ob unsere Impedine nicht ebenfalls solche bakterizide Stoffwechselprodukte sind, da dieselben, entsprechend unserer Auffassung, die Wirkung der Präzipitinogene wenigstens teilweise aufheben (paralysieren). Sollte das zutreffen, so würde es sich dann wegen der relativ grossen Hitzebeständigkeit sehr wahrscheinlich nicht um eine fermentative, sondern um irgend eine deletäre Substanz, welche lebenswichtige Bestandteile der Bakterienleiber direkt angreift, handeln. Ihr Vorkommen dürfte dann als sicher gelten, wenn man nachweisen kann, dass 1. die Präzipitinogene nicht nur in Kulturfiltraten, sondern auch in Bakterienleibern enthalten sind und 2. die Bindung derselben durch Impedine auf lebende Bakterien direkt bakterizid wirkt.

Nach EMMERICH u. LŒW (1899) besteht die Pyocyanaselösung eine 1½-stündige Erhitzung auf 85°—90° C oder die 1-stündige Einwirkung des strömenden Dampfes (98° C). Nach TRAVERNARI nimmt die Bakterizidie der Pyocyanase nach ½-stündiger Erhitzung bis zu 100° C ab. Von besonderer Bedeutung für unsere Frage ist nun die Beobachtung von KRENKER, dass die Bakterizidie der Filtrate von Pyocyaneus-Bouillonkulturen auf Milzbrandbazillen *meist erst nach ½-stündiger Erhitzung auf 100° C vernichtet wird,* also ein Verhalten, das mit unseren Befunden über die maximale Präzipitatbildung im Einklang steht und sodann auch gegen die gewöhnliche, fermentative Natur der bakteriziden Substanzen der Kulturen spricht.

Ueber die Inaktivierbarkeit der bakteriziden Wirkung antagonistischer Substanzen machte auch LODE (1903) Beobachtungen. Er schreibt: « *Zur völligen Beseitigung der Wirkung der Platte*[2] *hatte damals die Zeit von ½—1 Stunde und die Temperatur von 60° C ausgereicht, was uns in der damals gefassten Meinung, dass ein Enzym vorliege, bestärkte. Mit hochwirksamen, durch*

[1] Vergleiche auch KLIMOFF, l. c. S. 126.

[2] Es handelt sich um eine mit Nativkulturfiltrat versetzte Gelatineplatte, die auf die Entwicklung der Keime hemmend einwirkt.

Schütteln gewonnenen Stoffwechselprodukten musste die Zeit und Temperatur wesentlich erhöht werden; wir besassen ein Filtrat, das bei Erhitzung in strömendem Wasserdampfe (ca. 97° C) noch nach 2 Stunden, nicht mehr aber nach 3 Stunden wirkte. Diese lange Inaktivierbarkeit lässt sich wieder schwer mit der landläufigen Vorstellung von den Enzymen vereinen.» (l. c. S. 205).

Wir sind daher wohl berechtigt den Schluss zu ziehen, dass auch die Impedine keinen Fermentcharakter haben können. Wir kommen somit zu einem mit den obigen Ausführungen (S. 30) über die Unwahrscheinlichkeit des Antigencharakters der Impedine im Einklang stehenden Ergebnis; denn die Fermente sind ausnahmslos als Substanzen von Eiweissnatur im biologischen Sinne aufzufassen. Solche besitzen aber nach unserer Ansicht immer antigenen Charakter.

5. Ueber das Auftreten von Hemmungserscheinungen bei der Agglutination und die Wirkung der Erhitzung bakterieller Substanzen im Lichte der „Impedine".

Da Präzipitation und Agglutination in vielen Beziehungen Hand in Hand gehen, so war es von Interesse, zu verfolgen, ob nicht auch bei der Agglutination etwa Beobachtungen vorliegen, die für eine hemmende Wirkung seitens des Antigens sprechen. Es ist dies auch tatsächlich der Fall. So hatten NEISSER und SHIGA (1903) konstatiert, dass die Agglutination der formalinisierten Typhusbazillen in einem frischen Immunserum bei Zusatz von Typhuskulturfiltrat gehemmt wird. Das Filtrat wurde aber folgendermassen vorbereitet: «*Eine eintägige Agarkultur wurde in 10 ccm steriler physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt, eine Stunde lang bei 60° C erhitzt, zwei Tage bei 37° C gehalten und dann durch eine REICHEL-Kerze filtriert.*» Dieses Filtrat hemmte die Agglutination bis 0.25 ccm, während sie sonst in der Vermischung von 0.0025 ccm des Immunserums und 0.5 ccm einer dichten formalinisierten Aufschwemmung von Typhusbazillen (Agarkultur) nach 2 Stunden (bei 37° C?) noch positiv ausfiel.

Für die Erklärung dieser Tatsache können vor allem drei Möglichkeiten in Betracht gezogen werden: 1. Die im Filtrate befindlichen «*freien Rezeptoren*» der Bakterienleiber — der bindende Teil der Agglutinogene — hätten einen Teil des Aggluti-

nins vom Immunserum an sich gebunden;[1] das Immunserum wird dadurch in seiner agglutinierenden Fähigkeit abgeschwächt, weshalb die Hemmungserscheinung der Agglutination eintritt. 2. Das Vorhandensein einer besonderen Substanz im Filtrate, des «Impedins», hätte die genannte Hemmung verursacht. 3. Die Bindungsverhältnisse zwischen den beiden Reaktionssubstanzen: einerseits der Bazillenaufschwemmung (suspendierte Bakterienleiber + gelöste Bakteriensubstanzen), andererseits dem Agglutinin wären für das Zustandekommen der Agglutination nicht geeignet. (Zu viel Zusatz von Antigen hemmt die Agglutination nach EISENBERG-VOLK u. a. m.).

Auch KRAUS und PIRQUET hatten sich bereits im Jahre 1902 mit der Frage, ob die Bakterienfiltrate agglutinierende Substanzen im Immunserum binden können, beschäftigt, um die ersten Untersuchungen von RADZIEWSKY (1900) in dieser Richtung nachzuprüfen. «*Nach Zusatz von 0.1 ccm (Immunserum) zu 5.0 ccm Filtrat,*» fanden sie, «*davon nach 1 Stunde Verdünnungen von 1 : 2500 agglutinierend wirksam. 15 und 20 ccm Filtrat bedingen viel grössere Bindungen an Agglutinin, so dass die Verdünnungen davon 1 : 3000, 1 : 2000 selbst nach 18 Stunden keine Agglutination hervorzurufen imstande sind.*» Dabei kamen Filtrate von 1 oder 6 Monate alten Typhusbouillonkulturen zur Verwendung.

Diese den Agglutinationstiter eines Immunserums erniedrigende Wirkung des Kulturfiltrates kann ganz mit Recht auf das Vorhandensein einer Substanz im Filtrate, welche das Agglutinin bindet — also das Agglutinogen — zurückgeführt werden. Ebensogut kann dieselbe Hemmungserscheinung auch einer ganz anderen Substanz, dem « Impedin », zugeschrieben werden, welche im Kulturfiltrate enthalten und gegen die Wirkung entweder des Agglutinogens oder des Agglutinins gerichtet wäre.

Nun wäre es sowohl interessant, als auch ziemlich entscheidend, um das Wesen solcher Hemmungserscheinungen zu ergründen, zu prüfen, ob das Kulturfiltrat nach der Koktion während 1/2 Stunde nicht die hemmende Fähigkeit teilweise oder ganz einbüsse; denn die Präzipitinogene

[1] Hierzu gehört noch eine andere Annahme, dass nämlich die Bindungsfähigkeit des Agglutinins mit den Bakterienleibern bedeutend schwächer sein muss, als mit den freien Rezeptoren, den gelösten Agglutinogenen im Kulturfiltrate. Sonst würde das Agglutinin ungeachtet der Gegenwart der «freien Rezeptoren» die Bakterien ohne Weiteres agglutinieren.

(Agglutinogene) — oder die « freien Rezeptoren » der Autoren — sind insofern koktostabil, als die antigene Eigenschaft trotz 1 bis 1½-stündiger Koktion keine nachweisbare Abschwächung (besonders bei Typhuskulturen) erfährt, während die Impedine nach der ½-stündigen Koktion des Kulturfiltrates total wirkungslos gemacht sind.

NB. Hier werden die « Agglutinogene » und « Präzipitinogene », ebenso wie die « Agglutinine » und « Präzipitine » für identisch oder wenigstens für gleichartig wirkende Körper gehalten, weil solche Reaktionssubstanzen sich noch nicht scharf von einander trennen lassen und weil man bisher bei der Agglutination die präzipitatorische Reaktion nicht ausgeschlossen hat. Wir haben deshalb auch für die die Agglutination hemmende Substanz keine neue Bezeichnung eingeführt, sondern sie mit dem für die präzipitationshemmende Substanz gebrauchten Ausdruck « Impedin » bezeichnet.

WEIL (1905) untersuchte die hemmende Wirkung des Filtrates der Typhusbazillenaufschwemmung eingehend und fand mehrere Tatsachen, welche sich nicht mit der Annahme von NEISSER und SHIGA vereinbaren lassen, dass die Hemmung der Agglutination von freien Rezeptoren herrühren soll.

Andererseits konnte er feststellen, dass die hemmende Substanz auch bei 100 ° C extrahiert wurde. Dabei scheint es, als ob die Aufschwemmung der Typhusbazillen nicht direkt auf 100 ° C, sondern in einem Luftraum von 100 ° C erhitzt wurde. Um zu entscheiden, ob die hemmende Eigenschaft der Kulturfiltrate auf die Impedine oder auf die freien Rezeptoren zurückzuführen sei, müssen die Filtrate nicht etwa nur in einem heissen Luftraum erwärmt, sondern direkt gekocht werden, wobei die ersteren wirkungslos gemacht werden, während die letzteren erhalten bleiben.

R. SCHELLER (1904) konstatierte, dass bis auf 100 ° C erhitzte Typhusbazillen aus agglutinierenden Seren eine grössere Menge der agglutinierenden Substanzen absorbieren, als unerhitzte.

FUKUHARA u. ANDO (1913) konstatierten, dass bei den Erregern von Typhus, Paratyphus, Cholera, Diphtherie etc. sowohl Waschwassergifte, als auch Extrakte zerriebener Bakterien nach Erhitzung auf 100 ° C (10 Minuten bis 1 Stunde) an Toxizität ziemlich deutlich zunahmen.

VAN DE VELDE (1894) wies in den Kulturen der Staphylokokken gewisse bakterielle Substanzen nach, welche 1. gegen Leukozyten feindlich wirken, und 2. die bakterizide Wirkung der

Körpersäfte neutralisieren (« *leucocidine* » und « *substances favorisantes* » oder die « *Lysine* » nach KRUSE 1893). Solche Substanzen könnten wir als Impedine mit gegen das Antiserum gerichtetem hemmendem Einfluss auffassen; sie werden jedoch durch eine 10-minutige Erhitzung auf 50 ° C vernichtet, weshalb ihnen der Impedincharakter abgesprochen werden muss.

Bei unseren Untersuchungen haben wir den Eindruck bekommen, als ob die Impedine in Filtraten von Bouillonkulturen konstanter und sogar in einer grösseren Menge vorzufinden sind, als in Filtraten der Aufschwemmungen von Agaroberflächenkulturen. Es dürfte dies so zu erklären sein, dass auf der Agaroberfläche die Bakterien über einen relativ frischeren Nährboden verfügen, indem die löslichen Stoffwechselprodukte hier in den Nährboden diffundieren und dadurch mit den Bakterienzellen weniger in Berührung kommen, und dass ferner bei Herstellung der Bakterienaufschwemmung der im Agar sich befindliche Teil dieser Stoffwechselprodukte nicht in das aufschwemmende Medium übertritt. Diese Fragen bedürfen noch zahlreicher weiterer Forschungen, bevor eine endgültige Klärung möglich sein wird.

III.

A. Die Koktion als ein das Präzipitinogen dem Bakterienleib entziehendes Mittel.

Hierzu dienten nur gewaschene Bakterienleiber. Es wurden die in physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmten, von den Agaroberflächenkulturen herstammenden oder in Bouillon gezüchteten Bakterienleiber abzentrifugiert, mit Kochsalzlösung oder destilliertem Wasser einige Male gewaschen und dann in einer beliebigen Quantität physiologischer Kochsalzlösung suspendiert, sodass eine deutlich getrübte Aufschwemmung zustande kam. Bei Pneumokokken und Typhusbazillen nahmen wir für die Aufschwemmung Kochsalzlösung, deren Menge die Hälfte der verwendeten Bouillonkulturen betrug.

Die Emulsionen wurden dann in zugeschmolzenen Glasampullen während einer bestimmten Zeitdauer in einem siedenden

Wasserbade erhitzt. Nach dem Erkalten wurde das Untersuchungsmaterial durch Zentrifugierung und Kerzenfiltration von den Bakterienleibern befreit. Filtrat und Antiserum wurden meistens zu je 0.3 ccm vermischt. In einigen Fällen wurde auch die Aufschwemmung selbst auf ihre präzipitatorische Wirksamkeit geprüft. Die Ergebnisse sind in den Tabellen 23—37 zusammengestellt.

a) Pneumokokken. Eierbouillonkulturen.

1. Stamm Pn. I und Lifke im Alter von 24 Stunden. Filtrat. (Reagentien āā 0.3 ccm).

Tabelle 23.

Behandlung der Aufschwemmung vor der Filtration	Präzipitatmenge	
	ungekocht	30 Min. gekocht
Versuch Nr. 1 (Stamm Pn. I)	0[1]	5.1
„ „ 2 „ „	0	5.2
„ „ 3 „ „	0	5.3
„ „ 4 „ „	0	5.2
„ „ 5 (Stamm Lifke)	0	4.5
„ „ 6 „ „	0	4.2

2. Stamm Lifke im Alter von 48 Stunden. Filtrat. (0.4 ccm Filtrat + 0.2 ccm Antiserum).

Tabelle 24.

Behandlung der Aufschwemmung vor der Filtration	Präzipitatmenge				
	ungekocht	Koktionsdauer in Minuten			
		15	30	60	120
Versuch Nr. 1	0	4.2	5.5	7.0	7.5
„ „ 2	0	3.3	4.2	6.9	6.5
„ „ 3	0	—	—	5.3	5.4
„ „ 4	0	—	—	5.1	5.0
Mittelwert . .	0	3.75	4.85	6.075	6.1
Prozent . . .	0	**100.0**	**129.3**	**162.0** [2]	**162.6** [2]

[1] Es sei bemerkt, dass das Medium der ungekochten Aufschwemmung hie und da nicht messbare Spuren eines Niederschlages ergab.

[2] Die Resultate der Koktionsdauer von **60** und **120** Minuten stimmen hier beinahe überein. Dabei darf aber nicht vergessen werden, dass die 2-stündige Koktion bei den Pneumokokken-Kulturfiltraten eine Abnahme des Präzipitats um 15,7 % verursachte (siehe Tabelle 1, S. 13), was bei der Beurteilung dieser Befunde in Betracht zu ziehen ist.

3. Das Verhalten der ungekochten Aufschwemmung im Vergleich mit demjenigen der Filtrate der gekochten Aufschwemmung.

Die Bakterienleiber waren von einer 24-stündigen Kultur vom Stamme Lifke. Die Antiserummenge betrug jeweilen 0.2 ccm und die Antigenmenge 0.4 ccm.

Tabelle 25.

Art der Antigene	Menge des Niederschlages				
	ungekochte Aufschwemmung	Filtrate der gekochten Aufschwemmung			
		Koktionsdauer in Minuten			
		15	30	60	120
Versuch Nr. 1	4.9	5.5	6.1	6.4	6.6
„ „ 2	4.1	4.5	5.2	5.5	5.5
Mittelwert . . .	4.5 [2]	5.0	5.65	5.95	6.05
Sediment der ungekochten Aufschwemmung + Normalserum .	0.8 [1]	—	—	—	—
Berechnete Präzipitatmenge . .	**3.7**	**5.0**	**5.65**	**5.95**	**6.05**
Prozent	**74.0** [2]	**100.0**	**113.0**	**119.0**	**121.0**

4. Das Verhalten der Aufschwemmung und deren Filtrate.

Dasselbe Untersuchungsmaterial wie oben; 0.2 ccm des Antiserums und 0.3 ccm des Antigens wurden verwendet.

Tabelle 26.

	Art der Antigene	Menge des Niederschlages	
		Aufschwemmung	Filtrat
Behandlung der Aufschwemmung	ungekocht	2.6 [3]	0.0
	15 Minuten gekocht .	3.7	2.0
	30 „ „ .	4.4	2.9
	60 „ „ .	**5.2**	**4.6**
	120 „ „ .	**5.1**	**4.5**

[1] Kontrolle: 0.4 ccm der ungekochten Aufschwemmung + 0.2 ccm physiologischer Kochsalzlösung gaben 0.5 Sediment der Bakterien, während dieselbe Menge Aufschwemmung mit 0.2 ccm Normalpferdeserum eine Niederschlagsmenge von 0.8 ergab.

[2] Es verdient besonders hervorgehoben zu werden, dass die Sedimentmenge der ungekochten Bakterienaufschwemmung (die ja durch zwei Bestandteile, das Sediment der Bakterienleiber und das eigentliche Präzipitat, gebildet wird) beträchtlich geringer ausfiel als die (einheitliche) Präzipitatmenge der Filtrate von den gekochten Aufschwemmungen.

[3] Kontrolle: 0.3 ccm der ungekochten Aufschwemmung gaben mit Normalpferdeserum unter denselben Bedingungen schätzungsweise 0.5 Sediment, welches in den Zahlen dieser Kolumne inbegriffen ist.

b) Meningokokken. Ascitesagaroberflächenkulturen.

Die Kulturen waren 8 Tage alt; die Reagentien, Filtrat und Antiserum, wurden $\widehat{aa}$ 0.3 ccm vermischt.

Tabelle 27.

Behandlung der Aufschwemmung vor der Filtration	Präzipitatmenge	
	ungekocht	30 Min. gekocht
Versuch Nr. 1	Spur	2.3
„ „ 2	„	2.3
„ „ 3	„	4.2
„ „ 4	0	2.0
„ „ 5	0	1.8
„ „ 6	0	1.2

c) Gonokokken. Ascitesagaroberflächenkulturen.

1. Gemisch der Bakterien von verschiedenen 7—14 Tage alten Stämmen; Filtrat (die Reagentien $\widehat{aa}$ 0.3 ccm vermischt).

Tabelle 28.

Behandlung der Aufschwemmung vor der Filtration	Präzipitatmenge				
	ungekocht	gekocht			
		15 Min.	30 Min.	60 Min.	120 Min.
Versuch Nr. 1	Spur	2.6	3.1	2.6	2.0
„ „ 2	0.5	3.0	3.0	2.2	2.5
Mittelwert . .	**0.25**[1]	**2.8**	**3.05**	**2.4**	**2.25**
Prozent . . .	—	**100.0**	**108.9**	**85.7**	**80.3**

2. Versuch mit einer 2 Monate lang im Eisschrank gehaltenen Aufschwemmung von gewaschenen Gonokokken. Filtrat.

Das Untersuchungsmaterial ist dasselbe wie oben; die Reagentien wurden $\widehat{aa}$ 0.3 ccm vermengt.

Tabelle 29.

Behandlung der Aufschwemmung vor der Filtration	Präzipitatmenge					
	ungekocht	gekocht				
		10 Min.	15 Min.	30 Min.	60 Min.	120 Min.
Versuch Nr. 1	1.2	2.7	2.7	3.0	3.0	4.3
„ „ 2	1.3	2.5	2.7	2.7	3.0	4.0
Mittelwert . . .	1.25	2.6	2.7	2.85	3.0	4.15
Prozent . . .	**46.3**	**96.3**	**100.0**	**105.5**	**111.1**	**153.7**

[1] Es ist hier zu bemerken, dass das Waschwasser sehr schwer von Spuren des Präzipitinogens zu befreien war.

Im vorliegenden Falle wies also das Filtrat der 2 Stunden lang gekochten Aufschwemmungen der gewaschenen Gonokokkenleiber die grösste Menge Präzipitat auf. Andererseits fanden wir, dass das in einer bestimmten Quantität des Filtrates enthaltene Präzipitinogen unter denselben Bedingungen wesentlich an seiner Wirksamkeit einbüsste (Abnahme des Präzipitats um 33—44%; vgl. Tabellen 10, 11 und 12).

d) Milzbrandbazillen.

Glyzerinagaroberflächenkultur. Filtrat.

Die Bakterien wurden von 7 Tage alten Kulturen gewonnen. Die Reagentien, Filtrat und Serum, haben wir in der Menge von je 0.5 ccm verwendet.

Tabelle 30.

Behandlung der Aufschwemmung vor der Filtration	Präzipitatmenge		
	ungekocht	gekocht	
		30 Min.	60 Min.
Versuch Nr. 1 . . .	0	1.0	1.5
„ „ 2 . . .	0	1.2	1.7
„ „ 3 . . .	0	1.2	1.5
Mittelwert	**0**	**1.13**	**1.56**
Prozent	**0**	**100.0**	**138.0**

Schichtproben.

Tabelle 31.

Behandlung der Aufschwemmung vor der Filtration	ungekocht	gekocht	
		30 Min.	60 Min.
Zeitdauer nach der Schichtung: sofort	0	0	++
5 Minuten . .	0	0	++
15 „ . .	0	+	+++
17 Stunden . .	0	ND.	ND.

e) Typhusbazillen. Bouillonkulturen und Agaroberflächenkulturen.

1. Filtrat der Aufschwemmung gewaschener Bakterien von einer 24-stündigen Bouillonkultur.

0.1 ccm des Antiserums mit Aggl.-Titer 0.0001 wurde mit 0.2 ccm des Filtrates vermischt.

Tabelle 32.

Behandlung der Aufschwemmung vor der Filtration	Präzipitatmenge	
	mit Normalserum	mit Antiserum
ungekocht	0	Spur
15 Minuten gekocht	0	0.5
30 „ „	0	0.8
60 „ „	0	1.0

2. Aufschwemmung der gewaschenen Bakterienleiber.

Tabelle 33.

Behandlung der Aufschwemmung	Menge des Niederschlages			
	ungekocht	gekocht		
		15 Min.	30 Min.	60 Min.
Aufschwemmung + Kochsalzlösung, zu je 0.4 ccm .	1.2	1.0	0.8	0.6
Aufschwemmung + Antiserum, zu je 0.2 ccm . . .	2.5	3.0	3.0	3.6
Aufschwemmung + Normalserum, zu je 0.2 ccm . .	1.5	0.8	0.5	0.5
Berechnete Menge des Präzipitats .	1.0	2.2	2.5	3.1
Prozent	**100.0**	**220.0**	**250.0**	**310.0**

Bei diesem Versuche ist der Befund insofern bemerkenswert, als er zeigt, dass die gekochte Aufschwemmung eine weit grössere Menge Präzipitat

ergab als die ungekochte, obgleich das Bakterienvolumen mit der Zeitdauer der Koktion immer kleiner wurde.

3. Aufschwemmung von ungekochten, gewaschenen und gekochten, gewaschenen Bakterienleibern.

Die Bakterien wurden von einigen 2—3 Tage alten Agaroberflächenkulturen gewonnen, einmal mit Kochsalzlösung gewaschen und in einer gewissen Menge derselben aufgeschwemmt. Eine Anzahl von Präzipitometern beschickten wir sodann überall mit gleicher Menge dieser Aufschwemmung. Die erste Reihe der Präzipitometer blieb bei Zimmertemperatur stehen, während die zweite und dritte im siedenden Wasserbade 30 resp. 60 Minuten lang der Koktion unterzogen wurden. Die Bakterienleiber jedes erhitzten Präzipitometerinhaltes wurden dann mit Kochsalzlösung gewaschen und endlich überall in gleicher Menge derselben suspendiert. So haben wir 3 Arten Untersuchungsmaterialien: 1. ungekochte, 2. 30 Minuten gekochte und 3. 60 Minuten gekochte Bakterienleiber, welche vor der Vermischung mit Antiserum resp. Normalserum einmal gewaschen sind. Die Menge der Aufschwemmungen betrug jeweilen 0.9 ccm und die der Seren 0.3 ccm. Der Befund ist in Tabelle 34 wiedergegeben:

Tabelle 34.

Behandlung der Bakterienleiber	Menge des Niederschlages		
	ungekocht und gewaschen	gekocht und gewaschen	
		30 Min.	60 Min.
Aufschwemmung + Kochsalzlösung	6.0	5.3	3.1
Aufschwemmung + Antiserum	17.0	12.7	7.3
Aufschwemmung + Normalserum	8.0	9.6	4.4
Berechnete Präzipitatmenge	9.0	3.1	2.9
Prozent	**100.0**	**34.4**	**32.2**

Aus diesen Versuchen ergibt sich also, dass der Gehalt der Bakterienleiber an Präzipitinogenen mit der Verlängerung der Koktionsdauer bis zu einem gewissen Grade abnimmt.

4. Schichtproben.

Zu diesem Versuche benützten wir folgende Kerzenfiltrate: a) von einer einfachen Aufschwemmung; b) von derselben Aufschwemmung, die aber während 30 Minuten gekocht war, und c) von der gleichen Aufschwemmung, deren Bakterienleiber 2 Mal einer Koktion von je 30 Minuten unterworfen worden, wobei nach der ersten Koktion die Aufschwemmung gewaschen worden war. Der Befund war folgender:

Tabelle 35.

Zeitdauer nach der Schichtung		Filtrat A		Filtrat B		Filtrat C
		sofort	30 Min.	sofort	30 Min.	3 Stund.
Konzentration des Filtrates	unverdünnt	++	+++	++	+++	±
	1 : 2	++	++	++	+++	0
	1 : 4	+	+	++	+++	0
	1 : 8	0	±	++	+++	0
	1 : 16	0	0	+	++	0
	1 : 32	0	0	0	++	0
	1 : 64	0	0	0	+	0
	1 : 128	0	0	0	0	0

Entsprechend dem Befunde des vorigen Versuches (Tab. 34) war das Ergebnis mit Filtrat C ein negatives, d. h. also, eine länger als 30 Minuten dauernde Koktion bedingt keine weitere Abgabe von Präzipitinogen, die durch die Ringprobe zu konstatieren wäre.

f) Paratyphus-B-Bazillen. Bouillonkulturen.

1. Filtrat der Aufschwemmung gewaschener Bakterien einer 24-stündigen Kultur (0.1 ccm des Serums mit Aggl.-Titer 0.0001 und 0.3 ccm des Filtrates).

Tabelle 36.

Behandlung der Aufschwemmung vor der Filtration	Präzipitatmenge			
	ungekocht	gekocht		
		15 Min.	30 Min.	60 Min.
Versuch Nr. 1	Spur	1.0	1.5	2.0
„ „ 2	0.4	1.5	2.0	2.5
Mittelwert	**0.2**	**1.25**	**1.75**	**2.25**
Prozent	—	**100.0**	**140.0**	**180.0**

2. Aufschwemmung der gewaschenen Bakterienleiber: dasselbe Material wie oben.

Tabelle 37.

Behandlung der Aufschwemmung	Menge des Niederschlages			
	ungekocht	gekocht		
		15 Min.	60 Min.	120 Min.
Aufschwemmung + Kochsalzlösung[1]	9.2	4.5	4.0	3.5
Aufschwemmung + Antiserum	4.0	4.5	5.0	5.6
Aufschwemmung + Normalserum	2.2	1.5	1.5	1.2
Berechnete Präzipitatmenge .	**1.8**	**3.0**	**3.5**	**4.4**
Prozent	**60.0**	**100.0**	**116.6**	**146.6**
Filtrat + Antiserum	Spur	1.0	1.5	2.0
Prozent	—	100.0	150.0	200.0

B. Zusammenfassung der vorerwähnten Versuchsergebnisse.

1. Die **Filtrate** der gekochten Aufschwemmungen von gewaschenen Bakterienleibern erzeugten mit den homologen Antiseren sehr beträchtliche Präzipitatmengen, während die der ungekochten gar keine oder dann kaum messbare Spuren ergaben.

2. Von den **Aufschwemmungen** der gewaschenen Bakterienleiber als solchen lieferten *die ungekochten* mit den homologen Antiseren immer *die kleinsten*, aus Bakteriensediment und Präzipitat bestehenden Niederschlagsmengen.

3. Die oben sub 1 und 2 erwähnte Erhöhung der Niederschlagsmenge war je nach der Bakterienart, nach der Dichtigkeit der Aufschwemmung und nach der Dauer der Koktion verschieden. Je länger erhitzt wurde, desto grösser war im allgemeinen die Zunahme.

[1] Um den Unterschied deutlich hervortreten zu lassen, beschickten wir in dieser Reihe die Röhrchen mit je 1.8 ccm der beiden Reagentien, während in den übrigen Fällen wie gewöhnlich je 0.3 ccm verwendet wurden.

4. Die Zeitdauer der Koktion für die Erzielung der grössten Zunahme des Präzipitats liess sich nicht mit Sicherheit feststellen. Bei Pneumokokken konstatierten wir z. B. keinen bedeutenden Zuwachs mehr nach der 1-stündigen Koktion (Tabelle 24, 25 und 26), während bei anderen Bakterienarten eine 2 Stunden dauernde Koktion noch nicht die maximalen Präzipitatwerte ergab (Tab. 29 und 37).

5. Gegenüber den ungekochten und gewaschenen Bakterienleibern lieferten die ausgekochten und gewaschenen nur eine sehr geringe Präzipitatmenge. Die während 30 Minuten ausgekochten und dann gewaschenen Typhusbazillen ergaben z. B. nicht einmal die Hälfte derjenigen Präzipitatmenge, welche durch die ungekochten erzeugt wurde (Tabelle 34). Auch die Ringprobe fiel mit dem Dekokte der bereits einer 30 Minuten dauernden Koktion ausgesetzt gewesenen Bakterien so gut wie negativ aus (Tabelle 35, Filtrat C).

6. Andererseits stellte es sich heraus, dass die Volumina der Bakterienleiber mit der Zeitdauer der Koktion allmählich kleiner werden (Tabellen 33 und 37).

NB. An dieser Stelle sei berichtet, dass gekochte Bakterien mikroskopisch noch sehr deutlich ihre Formen und Konturen behielten, während dagegen bei der grossen Mehrzahl derselben die typische Färbbarkeit verloren ging. Die 1 Stunde ausgekochten Pneumokokken waren meistenteils nicht mehr grampositiv. Die 2 Stunden lang ausgekochten Milzbrandbazillen sahen nach Vornahme der Färbung siebartig gelöchert aus und dabei fehlte die typische Tingierbarkeit.

C. Die Deutung unserer Befunde.

Der vorerwähnte Tatsachenkomplex dürfte den Beweis erbracht haben, dass die Präzipitinogene aus den Bakterienleibern durch die Koktion extrahiert werden. Dabei wissen wir zwar nicht, ob das Präzipitinogen als solches im Bakterienleib enthalten ist oder erst durch die Koktion abgespalten wird. Es erscheint uns sehr wahrscheinlch, dass das Präzipitinogen im Bakterienleib schon präformiert, jedoch in einem relativ wasserunlöslichen Zustande, enthalten ist. Dafür spricht namentlich die Feststellung, dass bei einigen Bakterienarten, besonders bei Gonokokken, das Präzipitinogen auch spontan, wenn auch erst nach längerer Zeit, in das Aufschwemmungsmittel übergeht (Tabelle 29). Die Koktion

bewirkt jedoch eine viel intensivere Auslaugung der Präzipitinogene aus den Bakterienleibern als die Extraktion bei gewöhnlicher Zimmertemperatur.

Da die Präzipitinogene einerseits durch eine langdauernde Koktion mehr oder weniger in ihrer Wirksamkeit abgeschwächt werden, und da sie andererseits mit der Dauer der Koktion immer mehr extrahiert werden, so hängt das maximale, ausgelaugte Quantum der Präzipitinogene erstens von der Koktostabilität derselben, zweitens von der Zeitdauer der Koktion und drittens von der Dichte der Bakterienaufschwemmung ab. Ist die Zahl der Bakterien bezw. der absolute Gehalt des Präzipitinogens im Bakterienleib nicht gross, so ist das Maximum der Auslaugung viel schneller erreicht, als bei den Fällen, wo die Aufschwemmung mehr Bakterienleiber enthält bezw. wo die Bakterienzelle einen grösseren Präzipitinogengehalt aufweist. Dadurch werden die in den Tabellen 28 und 29 zusammengestellten Ergebnisse erst verständlich. In Tabelle 28 ist nämlich die maximale Auslaugung nach $^1/_2$-stündiger Koktion eingetreten, während dieselbe in Tabelle 29 selbst nach 2-stündiger Koktion noch nicht erreicht ist. Vom praktischen Standpunkte aus betrachtet kann man im allgemeinen annehmen, dass die Bakterien durch eine $^1/_2$—1 Stunde lang andauernde Koktion den grössten Teil ihrer Präzipitinogene sui generis[1] abgeben, so dass die weitere Koktion zur Auslaugung dieser Substanzen keinen nennenswerten Effekt mehr hat (vgl. Tabellen 24, 25, 26, 28 etc.).

Dass die Antisera mit gewaschenen, ungekochten Bakterienleibern eine gewisse Menge Präzipitat produzieren, lässt sich am besten durch die Annahme erklären, dass das Präzipitinogen in Gegenwart des entsprechenden Antiserums teilweise den Bakterienleib verlässt, um dann — als eine gelöste Substanz — erst mit dem Antikörper Präzipitat zu bilden. Diese Auffassung steht natürlich mit der oben diskutierten Ansicht, den Antikörper als Indikator und Fänger des entsprechenden Präzipitinogens zu betrachten (S. 27), im Einklang. Schlechthin könnte man den Vorgang so

[1] Wie später auseinandergesetzt werden wird, verstehen wir hier unter den « Präzipitinogenen sui generis » die aus den Bakterienleibern auslaugbaren Toxine gegenüber den ausgelaugten Bakterienprotoplasmata als geronnene Eiweisskörper.

auffassen, dass die Antisera aus den Bakterienleibern die entsprechenden Bakteriensubstanzen, — die «Präzipitinogene» oder mit anderen Worten die «wirksamen, antigenen Bakterienstoffe» *Κατ᾽ἐξοχὴν*, — «*ausgetrieben*», «*entrissen*» oder «*ausgelaugt*» hätten. Der richtige Sachverhalt dabei hat jedoch weder mit aktiver noch mit passiver Wirkung der einen oder der anderen der beiden Wirkungssubstanzen etwas zu tun, sondern es ist einfach die Folge der gegenseitigen Einwirkung der Avidität, die zwischen dem Antikörper im Serum einerseits und dem Präzipitinogen im Bakterienleib andererseits herrscht, in Folge derer das letztere teilweise den Mikroben verlässt. Was damals von dem Bakterienkulturfiltrat als Gemisch verschiedenartiger Substanzen gesagt wurde (S. 31), gilt also hier auch von der Bakterienzelle.

Sehr interessant ist nun die Feststellung, dass die gekochten Aufschwemmungen gegenüber den ungekochten beträchtlich grössere Mengen Präzipitat erzeugen, wobei doch der absolute Gehalt der Aufschwemmung an Präzipitinogenen vor oder nach der Koktion derselbe sein muss. Wir müssen also zum Schlusse kommen, dass erstens das an der Bildung des Präzipitats teilnehmende Präzipitinogen sich ausserhalb des Bakterienleibes im lösenden Medium befinden muss, d. h. der im Bakterienleib selbst bleibende Teil des Präzipitinogens nichts zur Präzipitatbildung beiträgt, und dass zweitens durch die Koktion das Präzipitinogen in viel grösserer Menge aus dem Bakterienleib extrahiert wird, als durch ein spezifisches Antiserum.

Die Präzipitinogene sui generis müssen zuerst die Bakterienleiber verlassen, bevor sie mit den entsprechenden Antikörpern in die Bildung spezifischer Niederschläge eintreten. Der Austritt der Präzipitinogene aus den Mikroben wird besser durch die **Koktion** bewirkt als durch die **Antisera.**

Nach der obigen Auffassung muss ein intakter Bakterienleib in Gegenwart von homologem Antiserum einen Teil seiner intrazellulären Präzipitinogene in die Lösung abgeben, welcher dann zur Bildung des Präzipitats verbraucht wird, während der im Bakterienleib selbst zurückgehaltene Teil der Präzipitinogene daran keinen Anteil nimmt. Dabei ist es leicht denkbar, dass das im Zelleib zurückbleibende Präzipitinogen unter der Einwirkung einer

noch grösseren Dosis, resp. Wertigkeit des Antiserums weiter in die Lösung übergeht, so dass dann weitere Mengen von Präzipitat gebildet werden. Je länger die Koktion dauert oder je grösser die Antikörperwirkung ist, desto mehr Präzipitinogen wird in die Lösung übergehen.

Bei der in den obigen Versuchen nachgewiesenen Zunahme der Präzipitatmengen durch die Koktion lässt sich noch an die Vernichtung der «Impedine» denken, welche möglicherweise mit den Bakterienleibern verbunden sind. Die Wirkung dieser Substanzen wurde jedoch, wie wir oben festgestellt haben, im allgemeinen nach einer 30, höchstens 60 Minuten lang dauernden Koktion gänzlich aufgehoben, so dass ihre Supposition in diesem Zusammenhange die Zunahme der Präzipitatmengen bei noch länger als 60 Minuten dauernder Koktion nicht erklären könnte. Ferner war der die Präzipitatbildung herabsetzende Effekt dieser Substanz bei Pneumokokkenkulturfiltraten nur rund 3 % (siehe Tabelle 3, Seite 14). Andererseits zeigte die Präzipitatmenge nach der $^1/_2$-stündigen Koktion der Pneumokokkenaufschwemmung eine Zunahme von etwa 70 % (s. Tab. 26, S. 40).[1] Endlich waren die Filtrate der Aufschwemmung vor ihrer Koktion ganz frei von Präzipitinogen, welches erst nach der Koktion nachgewiesen wurde. Die Hypothese der Impedine kommt demnach bei diesen Untersuchungen mit den Dekokten gewaschener Bakterienleiber gar nicht in Betracht, wohl aber bei jenen mit den nativen Kulturfiltraten, die ja verschiedenartige Stoffwechselprodukte der Bakterien enthalten.

D. Diskussion.

1. Ueber eine Methode zur Extraktion der Präzipitinogene aus den Bakterienleibern unter Erhaltung ihrer Formen.

Als Rudolf Kraus die Präzipitation entdeckte, nahm er an, dass die Reaktionssubstanzen «*gelöste Zerfallprodukte der Bakterienleiber*» (Protoplasmata) sind. Zu ihrem Nachweise setzte Kraus (1897) Choleraleiber einem Druck von 300 Atmosphären aus. Das Filtrat der mit alkalischer Bouillon verdünnten Pressmasse erwies sich als präzipitabel. Zum gleichen Zwecke stellte

[1] 2·6 : 4·4 = 100 : 170.

der Autor weiter folgenden Versuch an: « *Es wurden Cholerakulturen (zweitägige) von Agarplatten abgeschabt, bei 37° C bis zur Trockenheit gelassen und dann in schwach alkalischer Bouillon gelöst. Die Lösung wurde mit Choleraserum versetzt.* » Derselbe Versuch wurde auch mit Pestbazillen durchgeführt. Bei seinen Versuchen machte er jedoch keine Angaben betreffend die Ausschaltung des extrazellulär in der Kultur vorhandenen Präzipitinogens.

Auch A. ASCOLI äusserte sich 1911 folgendermassen: « *Da ja das Scheitern der gewöhnlich geübten Verfahren hauptsächlich auf das massenhafte Zugrundgehen der Milzbrandbazillen infolge ihrer Auflösung zurückzuführen ist, hat folgerichtig gerade an dem unseren Züchtungsverfahren spottenden Material der Nachweis der bei Lyse freiwerdenden Produkte Aussicht auf Erfolg.* »

Sowohl KRAUS als auch ASCOLI legten somit bei der Präzipitation eher Wert auf die gelösten Zerfallprodukte der Bakterienleibprotoplasmata, als auf die nach unserer Meinung wirksameren Antigene. Für die Herstellung des präzipitierenden Milzbrandserums ASCOLI's soll das „**Toxin**“ als Antigen von keinem Belang sein, wohl aber das „**Bakterienprotoplasma**“.

Nach unserer Auffassung ist dagegen der Ursprung der Präzipitinogene bakterieller Natur eher in den **exogenen** und **endogenen Toxinen** selbst zu suchen, als in den **Protoplasmata.** Aus unseren obigen Versuchen geht nun hervor, dass die Präzipitinogene aus den Bakterienleibern ohne Lyse, ohne Zerstörung derselben extrahiert werden können, indem die Form und Gestalt der Zellen durch die Koagulation ihres Protoplasmas infolge der Koktion gut fixiert wird. Es steht uns also damit eine Methode zur Verfügung, durch welche die Extraktion der Präzipitinogene aus Bakterienleibern unter Erhaltung ihrer Formen möglich ist.[1]

2. Ueber die immunisatorische Wirksamkeit frischer Bakterienleiber gegenüber den mittels Koktion ausgelaugten.

Es wäre theoretisch interessant, der Frage näher zu treten, ob die in Kulturfiltraten enthaltenen Präzipitinogene mit jenen, die von Bakterienleibern mittels Koktion ausgelaugt wurden,

[1] Ueber die Verwertung dieses Verfahrens wird weiter unten berichtet.

identisch sind oder nicht. Noch interessanter wäre die Forschung, wie sich die ausgelaugten Bakterienleiber (ausgelaugten und koagulierten Mikrobenprotoplasmata) in Bezug auf die immunisatorische Wirksamkeit im Vergleich mit den Präzipitinogenen im gelösten Zustande (Präzipitinogenen sui generis, Toxinen, S. 48) oder den normalen Bakterienleibern selbst verhalten würden.

Nach EHRLICH lässt sich die antigene Eigenschaft einer Substanz nach ihrer Bindungsfähigkeit mit dem entsprechenden Antikörper beurteilen, und zwar soll die Antigeneigenschaft umso stärker ausgeprägt sein, je grösser die Bindungsfähigkeit ist. Nun haben wir in den obigen Versuchen festgestellt, dass ausgekochte Bakterienleiber gegenüber den ebenso lang gekochten Präzipitinogenen eine sehr geringe Präzipitatbildung verursachen. Und dabei waren die verwendeten Antisera mittels frischer Kulturen erzeugt.

Auch PFEIFFER u. BESSAU (1912) konstatierten zu wiederholten Malen, dass Hitzeextrakte der Typhuskulturen, welche 1 Stunde lang auf 58° C erwärmt waren, eine beträchtliche Menge der sogenannten Bakteriolysinogene enthielten, während « *der entgiftete (ausgelaugte) Bazillenrückstand so gut wie gar keine immunisatorischen Fähigkeiten besitzt* » (l. c. Seite 180). Dadurch ist es mehr als wahrscheinlich gemacht, dass gekochten, von ihren Präzipitinogenen getrennten Bakterienleibern gar keine immunisatorische Eigenschaft innewohnt. Wir kommen weiter unten bei unseren Immunisierungsversuchen auf diese Frage noch einmal zurück (II. Teil, XI. Abschnitt, A und E).

3. Ueber die Identität der Präzipitinogene und Agglutinogene.

KRAUS u. LŒW schrieben 1899 über die Agglutination folgendes: « *Die Niederschläge sind eine Vorbedingung für die Agglutination: bei den spezifischen Agglutinationen ist es die spezifische agglutinierte Substanz, die teils in Lösung in der Bouillon vorhanden, teils dem Bakterienkörper anhaftend, bei Zusatz von homologem Serum einen spezifischen Niederschlag bildet* », usw. Die Agglutination und Präzipitation sind somit nach einigen Autoren identisch (KRAUS, KRAUS u. PIRQUET, KRAUS u. JOACHIM, PALTAUF, KRAUS u. SENG, FORD, KLEIN, NICOLLE, WASSERMANN, AXAMIT, LŒWIT, HINTERBERGER, RODET, FUKUHARA

u. a. m.). Vor 13 Jahren schrieb KLEIN (Wien. klin. Woch. 1903, Nr. 5, Seite 118): «*Die Frage: Sind die Agglutination und die Präzipitation identisch oder sind sie es nicht? hat bis heute eine definitive Lösung noch nicht gefunden.*» So ist es auch heute noch!

PICK zeigte, dass nach 10 mal wiederholter Extraktion durch Waschen keine Spur von «*präzipitierbarer*» Substanz sich mehr auslaugen liess, die so behandelten Bakterienleiber aber sofortige Agglutination durch das entsprechende Serum aufwiesen. Derartige Versuche haben jedoch wenig Beweiskraft angesichts unserer obigen Ergebnisse, wonach gewaschene Bakterienleiber durch die Koktion noch beträchtliche Mengen der Präzipitinogene in die Lösung abgeben. Auch NEUFELD schrieb über Pneumokokken, dass präzipitierbare Substanz ausschliesslich im Bakterienkörper zu finden ist. Die Methode zur Auslaugung der Präzipitinogene aus den Bakterienleibern durch die Koktion dürfte somit einen neuen Ausgangspunkt für derartige Studien bilden.

4. Ueber die Eigenschaft der Antikörper, entsprechende antigene Substanzen zu extrahieren.

MORESCHI (1908) behandelte Kaninchenerythrozyten mit einer so kleinen Dosis des Antiserums von einer Ziege, welcher vorher Kaninchenerythrozyten injiziert worden waren, dass dadurch weder Agglutination noch Hämolyse stattfand. Die so behandelten roten Blutkörperchen wurden gewaschen, von neuem in Kochsalzlösung aufgeschwemmt und dann mit einem Antiserum von Kaninchen versetzt, welches vorher mit Ziegenserum behandelt war. Es trat dann eine starke Agglutination der roten Blutkörperchen auf, während dieselbe Erscheinung bei den mit normalem Ziegenserum behandelten Kaninchenerythrozyten ganz fehlte. Dadurch wurde sehr schön nachgewiesen, dass das an eine Zelle verankerte Antigen imstande ist, noch deutlich auf homologe Antikörper zu reagieren. MORESCHI machte damals nur auf die Tatsache aufmerksam, ohne den von uns gegebenen, obigen Schluss zu ziehen.

FRIEDEMANN (1909) wies in seiner Arbeit: «Weitere Untersuchungen über den Mechanismus der Anaphylaxie» auf folgende Tatsache hin: Die roten Blutkörperchen von Kaninchen wurden mittels Antiricin fast momentan agglutiniert, wenn die Zellen

vorher mit einer kleinen an sich nicht agglutinierenden Dosis von Ricin behandelt waren. Dabei bemerkte der Autor, dass an die Zellen verankertes Toxin sich noch mit dem Antitoxin verbinden kann.

Frühere Autoren, wie DÖNITZ, MADSEN, notierten Versuchsergebnisse, nach denen das Tetanusantitoxin nicht nur imstande ist, das im Blut zirkulierende Tetanustoxin zu neutralisieren, sondern auch schon gebundenes Gift zu lockern und aus seinen Verbindungen loszutrennen. Auch GRAFF u. MENSCHIKOFF (1912) konnten mit Toxin beladene Leberzellen mittels Antitoxinlösung entgiften. Ebenso kamen KRAUS u. AMIRADŽIBI (1910) auf Grund ihrer Untersuchungen zum Schlusse, dass Toxin aus den damit beladenen roten Blutkörperchen in die antitoxinhaltige Aussenflüssigkeit diffundiert und erst ausserhalb der Blutkörperchen, in denen das Gift gebunden war, neutralisiert wird. « *Die Heilung mittels Antitoxins* », schreiben die Autoren, « *kann man sich danach nur so vorstellen, dass Toxin aus den Blutkörperchen durch das spezifische Serum ausgezogen wird und erst ausserhalb der Zelle neutralisiert wird.* »

CRENDIROPOULO (1908) hatte auch bemerkt: « *Le sérum spécifique, au contact des vibrions, enlève une partie de la substance que ces derniers contiennent normalement et qui a la propriété d'agir sur l'alexine.* »

Nach all dem Zitierten dringt das Antitoxin nicht in die mit Toxin beladene Zelle ein, um dort seine neutralisierende Wirkung zu entfalten, sondern haftet bloss daran, so das Toxin gleichsam aus ihr herausziehend und in das lösende Medium überleitend, wo sich die beiden Reaktionssubstanzen dann verbinden. Unsere obenerwähnte Auffassung über die Eigenschaft des Antiserums, aus den Bakterienleibern die entsprechenden Präzipitinogene auszulaugen (S. 48—50), stimmt also mit den Beobachtungen früherer Autoren über die Entgiftung der Zellen durch Antitoxin ganz gut überein.

Bekanntlich konnten NEISSER u. WECHSBERG (1901) und LIPSTEIN (1902) keine bakteriolytische Erscheinung feststellen, wenn eine zu grosse Dosis des Antiserums dazu genommen wurde. Die hier in Betracht kommende « Komplementablenkung » durch grosse Dosen der Antikörper kann nun nach der obigen

Auffassung darauf zurückgeführt werden, dass die Antikörper den Bakterienleibern entsprechende Antigene entzogen hätten, wobei dann ausserhalb der Zellen Antigen-Antikörperverbindungen erzeugt würden, welche das Komplement für sich in Beschlag nehmen, was natürlich die lytische Erscheinung verhindert. [1]

5. Über die Koexistenz des Antigens und des Antikörpers in einem und demselben Medium. — Die Reversibilität der Antigen-Antikörperverbindungen.

Keiner der oben erwähnten Autoren machte Angaben, in wie weit das an Zellen gebundene Gift durch die Gegenwart des Antiserums aus denselben entfernt [« ausgetrieben » (DÖNITZ), « entrissen » (MADSEN) oder « ausgezogen » (KRAUS u. AMIRADŽIBI)] wird. Antisera besitzen natürlich nicht die absolute Fähigkeit, gebundene Gifte mit einem Male restlos von den vergifteten Zellen loszulösen, sondern es besteht bei diesen Vorgängen immer eine exakte Bilanz der Aviditäten zwischen Zelle und Toxin einerseits, Toxin und Antikörpern andererseits. Im allgemeinen scheint daher die Annahme berechtigt zu sein, dass den Antikörpern die Fähigkeit zukommt, die entsprechenden antigenen Substanzen mehr oder weniger aus ihren Verbindungen zu befreien, sodass die letzteren im umgebenden Medium in Lösung gehen, um dort eine neue Antigen-Antikörperbindung zu bilden. Dabei muss es gleichgültig sein, ob die antigenen Substanzen noch in Bakterienleibern enthalten oder schon an Körperzellen verankert oder aber mit Antikörpern verbunden wären; denn es kommt dabei lediglich auf das Stärkeverhältnis der Aviditäten der drei in Reaktion tretenden Körper [Zelle — Antigen — Antikörper] an. Ein stärker wirkender Antikörper muss jeweilen das entsprechende Antigen von seinen schwächeren Bindungen — von welcher Art sie auch sein mögen — lostrennen, sodass dadurch immer wieder eine neue Antigen-Antikörperbindung entsteht.

Wenn also antigene Substanzen an Körperzellen oder mit Gewebesäften gebunden sind, dann können entsprechende Antikörper bis zu einer gewissen Dosis oder Wertigkeit im selben

[1] Vergl. die Fussnote auf Seite 36, sowie S. 88—89.

Medium gleichzeitig in freiem Zustande existieren, ohne sich mit jenen antigenen Substanzen zu verbinden, eine der Ursachen, warum Antigene und Antikörper in einem und demselben Medium zu gleicher Zeit zum Nachweis gebracht werden können, vorausgesetzt, dass dabei stärker wirkende Reaktionssubstanzen, welche die Bilanz der Aviditäten ändern, in Verwendung kommen. Das ist z. B. im früheren Stadium der Immunisierung der Fall (v. DUNGERN 1903, DEHNE u. HAMBURGER 1904, HAMBURGER u. RUSS 1904, UHLENHUTH 1909, HINTZE 1910 u. a. m).

Wird also in einem Medium, in welchem die Aviditäten der Reakionssubstanzen sich im Gleichgewicht befinden, beispielsweise die Dosis oder die Wertigkeit des Antikörpers gesteigert, so müssen mehr antigene Substanzen von vergifteten Gewebszellen oder Bakterienleibern abgetrennt werden, was eventuell **das Auftreten** oder **die Erhöhung der spezifischen Niederschlagsbildung** im Medium herbeiführen kann. Werden dagegen mehr antigene Substanzen dem Medium zugesetzt, so muss die Avidität des darin enthaltenen Antikörpers herabgesetzt werden, was natürlich für die Präzipitatbildung ungünstig ist.[1] Durch diese Betrachtungsweise werden die Hemmungserscheinungen der Präzipitation in einem Überschuss präzipitabler Substanzen (der Präzipitinogene), die EISENBERG (1902), P. TH. MÜLLER (1903) u. a. vielfach beobachtet haben, ganz glatt erklärt, ebenfalls die von DEHNE u. HAMBURGER (1902) und später von DEHNE (1907) festgestellte *«spezifische Löslichkeit»* der Präzipitate.[2]

6. Näheres über die Koexistenz des Antigens und Antikörpers. — Zum vollkommenen Nachweis antigener Substanzen in einem antagonistisch wirkenden Medium.

Wenn man z. B. einem Kaninchen Rinderserum einspritzt, nach etwa 3 Tagen sein Serum mit einem Antirinderserum schichtet und spezifische Niederschläge erhält, so beweist dies, dass das Antigen — das eingespritzte Rinderserum — noch im Blute enthalten ist. Von verschiedenen Autoren ist dann hieraus der weitere

[1] Vergleiche die Ausführungen über das Wesen der Präzipitation.

[2] Es handelte sich bei den Versuchen genannter Autoren nur um die Präzipitate nicht bakterieller Natur.

Schluss gezogen worden, die antigene Substanz sei *in freiem Zustande* im Blute vorhanden.

So haben z. B. HAMBURGER u. MORO (1903) nach der Einverleibung verschiedener, artfremder Eiweisskörper (Hühnereiweiss, Rinderserum, Pferdeserum etc.) bei Kaninchen das Vorhandensein der antigenen Substanzen im Serum der behandelten Tiere mittels Präzipitation meist bis zum 8. Tage nach der Injektion nachgewiesen und angenommen, dass sich die Antigene im Blute in freiem Zustande befinden. Diese Auffassung finden wir als zuweitgehend. Höchst wahrscheinlich handelt es sich bei solchen Fällen um die von «Körpersäften» gebundenen Antigene, die also erst durch Zusatz von «Antikörpern», deren Avidität gegenüber den «Körpersäften» stärker ist, zum Nachweis gebracht werden können. Bei solchen Fällen muss die Darstellungsmethode der Präzipitinogene durch die Koktion entscheiden können, ob es sich wirklich um *freie* oder *gebundene* Antigene handelt.

Wenn nämlich die antigenen Substanzen in Körpersäften gebunden sind, dann muss die präzipitatorische Reaktion **nach der Koktion** viel stärker erscheinen, als ohne dieselbe, weil die Präzipitinogene durch die Siedehitze in höherem Masse befreit werden, als durch die Antikörper (vergl. S. 49). Dabei ist natürlich die Koktostabilität der zu untersuchenden antigenen Substanzen vorausgesetzt, die allerdings bei den antigenen Substanzen bakterieller Natur viel stärker ausgeprägt ist, als bei ungiftigen Eiweisskörpern. In unseren späteren Versuchen wird gezeigt, dass frische Organextrakte durch Koktion bedeutend grössere Präzipitatwerte ergeben als ohne dieselbe.[1]

7. Über die Koktostabilität sensibilisierter Bakterien.

FRIEDBERGER u. PINCZOWER (1908) und KUMAGAI (1912) stellten folgende Versuche an, um die Hitzebeständigkeit der mit Antikörpern gebundenen — «*verstopften*» — Antigene nachzuweisen: Eine Aufschwemmung gewaschener Typhusbazillen wurde in 2 Portionen *A* u. *B* geteilt. *A* wurde mit Antiserum gesättigt, gewaschen, während *B* ohne die Antiserumbehandlung blieb. *A* u. *B* wurden dann 15 Minuten lang in einem kochenden Wasser-

[1] Vergl. I. Teil, V. Abschnitt, B, sowie II. Teil, IV. Abschnitt.

bade gehalten und abzentrifugiert. Die Bodensätze *A* u. *B* wurden hierauf mit 1 : 100 verdünntem Antiserum vermischt. Durch die Austitrierung der Abgüsse stellte sich heraus, dass Teil *A* so gut wie gar keine Absorption des Agglutinins zeigte, während Teil *B*, wie die frischen Typhusbazillen, Agglutinine absorbierte.

Erinnert man sich nun der Tatsache, dass durch die Antikörper den Bakterienleibern ein Teil ihrer Antigene entzogen wird, so dürfte ohne weiteres einzusehen sein, dass die Schlussfolgerung dieser Autoren aus dem Vergleich der Befunde von *A* mit *B* keine richtige sein kann. Denn die Bakterien von *A* haben durch das Digerieren im Antiserum einen Teil ihrer wirksamen Substanzen verloren, während sie bei *B* intakt blieben (vergl. S. 49 u. 54).

Dieser Einwand könnte nicht erhoben werden, wenn die Versuchsanordnung die folgende gewesen wäre: *A* wird mit Antiserum behandelt, während *B* mit Normalserum. *A* u. *B* werden dann abzentrifugiert, aufgeschwemmt und gekocht. Die gekochten Aufschwemmungen *A* und *B* werden — ohne die Aufschwemmungsflüssigkeit zu entfernen — direkt mit verdünntem Antiserum vermischt, um die Absorptionsfähigkeit zu vergleichen. Denn in den Abgüssen *A* und *B* müssen die ausgelaugten, wirksamen Bakteriensubstanzen enthalten sein, und zwar bei *A* durch Mitwirkung von Antiserum und Koktion, bei *B* durch Normalserum und Koktion. Wenn die mit Antiserum abgesättigten Bakterienleiber eine «absolut koktostable Verbindung» darstellen sollen, so dürfen die Aufschwemmungsflüssigkeiten, die bei den Versuchen genannter Autoren weggeworfen wurden, in keiner Weise Agglutinin absorbieren. Dabei sind Kontrollversuche mit der Dekoktflüssigkeit allein und mit den Bakterienleibern allein unerlässlich, damit die absolute Koktostabilität der mit Antikörper gebundenen Bakterien, wie FRIEDBERGER und seine Mitarbeiter behaupten, einwandsfrei nachgewiesen werde.

IV.

A. Die Wirkung der Koktion auf die Reinkulturen als Ganzes.

a) Pneumokokkenkultur (Eierbouillon).

1. Die Kulturen wurden teils ungekocht, teils während 15 Minuten in einem kochenden Wasserbade gehalten, dann filtriert

und die beiden Reagentien je in der Menge von 0.5 ccm vermischt. Der Befund war folgender:

Tabelle 38.

Behandlung der Kultur	Menge des Präzipitats		
	ungekocht filtriert	gekocht filtriert	Prozent
Stamm A	17.0	22.0	100:130
„ B	6.0	9.0	100:150
„ C	9.0	12.0	100:133

2. Eine Kultur vom Stamme Pn. I wurde mit der gleichen Menge physiologischer Kochsalzlösung verdünnt, während vier Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen und dann in drei gleiche Teile geteilt. Ein erster Teil wurde während 2 Stunden stark geschüttelt, ein zweiter während ½ Stunde gekocht und der dritte ohne jede weitere Behandlung bei Zimmertemperatur gelassen. Die drei Filtrate, von denen wir je 1.0 ccm verwendeten, wurden mit je 0.5 ccm des Antiserums vermischt. Das Ergebnis war folgendes:

Tabelle 39.

Behandlung der Kultur vor der Filtration	Menge des Präzipitats	
	Ablesung	Prozent
Nicht vorbehandelt	15.0	100.0
2 Stunden geschüttelt . . .	14.8	98.6
½ Stunde gekocht	23.0	158.0

3. Derselbe Versuch mit dem Stamme Lifke. Es wurden 0.5 ccm des Antiserums mit 0.9 ccm des Filtrates vermischt und folgendes Resultat erzielt:

Tabelle 40.

Behandlung der Kultur vor der Filtration	Menge des Präzipitats	
	Ablesung	Prozent
Nicht vorbehandelt	8.5	100.0
5 Stunden geschüttelt	8.5	100.0
½ Stunde gekocht	15.0	176.4
1 Stunde gekocht	20.0	235.3

b) Gonokokkenkultur (Ascitesagar).

Von den Kulturen, die nach 24-stündigem Wachstum bei 37 ° C noch 10 Tage lang bei Zimmertemperatur gehalten worden war, wurde eine Oese in 10 ccm physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt. Die ungekochte, sowie die 15 Minuten lang gekochte Aufschwemmung wurden nebst deren Filtraten untersucht; hierbei vermischten wir jeweilen 0.3 ccm des Antiserums mit 0.4 ccm des Untersuchungsmaterials. Der Befund war folgender:

Tabelle 41.

Behandlung der Aufschwemmung resp. des Filtrates	Niederschlagsmenge	
	ungekocht	15 Min. gekocht
Aufschwemmung + Antiserum .	2.4	3.2
Aufschwemmung + Normalserum	1.0	1.0
Berechnete Präzipitatmenge . .	1.4	2.2
Prozent	**100.0**	**160.0**
Filtrat + Antiserum (abgelesene Präzipitatmenge)	1.0	1.8
Prozent	**100.0**	**180.0**

c) Milzbrandbazillenkultur (Glyzerinagar).

3 Oesen Material wurden in 12 ccm physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt. Diese Aufschwemmung wurde drei Stunden bei Zimmertemperatur gehalten und in 2 Hälften geteilt, von denen die eine einer 15 Minuten lang dauernden Koktion ausgesetzt wurde, während die andere ohne weitere Behandlung blieb. Beide Teile wurden filtriert und davon je 0.3 ccm Filtrat mit derselben Menge Antiserum vermischt. Der Befund ist in Tabelle 42 enthalten.

Tabelle 42.

Behandlung der Aufschwemmung	Menge des Präzipitats	
	ungekocht und filtriert	15 Min. gekocht und filtriert
Versuch Nr. 1	0.7	1.5
„ „ 2	0.6	1.8
Mittelwert	0.65	1.65
Prozent	**100.0**	**253.8**

d) Typhusbazillenkultur (Bouillon).

Eine 24-stündige Kultur wurde teils unerhitzt durch die Kerze filtriert, teils zunächst verschieden lang gekocht und dann ebenfalls filtriert. Das Filtrat der ungekochten Kulturen wurde dann verschieden lang gekocht. Die Reagentien vermischten wir zu je 0.3 ccm. Das Ergebnis war folgendes:

Tabelle 43.

Behandlung der Kultur	Menge des Präzipitats			
	filtriert und dann gekocht	Prozent	gekocht und dann filtriert	Prozent
ungekocht	1.5	100.0	1.5	100.0
15 Min. gekocht	1.8	120.0	2.3	153.0
30 „ „	2.2	146.6	2.5	166.6
60 „ „	2.5	166.6	3.2	213.3
120 „ „	2.0	133.3	3.0	200.0

e) Paratyphus-B-Bazillenkultur (Bouillon).

Die Versuchsanordnung war dieselbe wie bei der Typhuskultur. Die Reagentien wurden zu je 0.3 ccm vermischt.

Tabelle 44.

Behandlung der Kultur	Menge des Präzipitats			
	filtriert und dann gekocht	Prozent	gekocht und dann filtriert	Prozent
ungekocht	3.1	100.0	3.1	100.0
15 Min. gekocht	4.0	129.0	5.0	161.3
30 „ „	4.8	154.8	5.2	167.7
60 „ „	5.2	167.7	5.2	167.7
120 „ „	3.8	122.6	5.3	170.9

B. Zusammenfassung der vorerwähnten Versuchsergebnisse.

1. Alle untersuchten Kulturen ergaben übereinstimmend die Tatsache, dass die nach der Koktion erhaltenen Filtrate *aus-*

nahmslos[1] eine bedeutend grössere Menge Präzipitat herbeiführten, als die vor der Koktion gewonnenen.

2. Die Vermehrung der spezifischen Niederschläge betrug bei *Pneumokokken 30—50%* nach 15—30 Minuten dauernder Koktion, bei *Gonokokken 60—80%* nach 15-minutiger Koktion, während das Verhältnis der Zunahme des Präzipitats bei *Milzbrandbazillen* wie *100 : 234* ausfiel. Dasselbe war bei *Typhusbazillen* nach 1-stündiger Koktion wie *100 : 213*, während es sich unter denselben Bedingungen bei *Paratyphus-B-Bazillen* wie *100 : 167* herausstellte.

NB. Das Filtrat der 2 Stunden lang stark geschüttelten Pneumokokkenkultur ergab eine Abnahme des Präzipitats (Tabelle 39).

C. Die Deutung unserer Befunde.

Im Abschnitte II wurde nachgewiesen, dass Nativkulturfiltrate Substanzen (Impedine) enthalten, welche die präzipitatorische Reaktion verhindern oder hemmen und durch Siedehitze rascher und vollständiger vernichtet werden als die Präzipitinogene. Dann haben wir im Abschnitte III den Nachweis erbracht, dass die in den Bakterienleibern eingeschlossenen Präzipitinogene infolge der Koktion in gelöstem Zustande in das aufschwemmende Medium übergehen. Nach Feststellung dieser beiden Tatsachen liess sich das Verhalten der Präzipitinogene von Reinkulturen als Ganzem bezüglich der Koktion voraussehen; denn die Reinkulturen stellen keine anderen bakteriellen Substanzen dar, als sie in der Gesamtheit von Bakterienleibern und Kulturfiltrat enthalten sind. Diese Folgerung sehen wir in den obigen Befunden vollständig bestätigt, indem überall eine starke Zunahme der Präzipitatmenge festgestellt worden ist.

Dieser Befund ist insofern von Wichtigkeit, als er für die wissenschaftliche Grundlage der ASCOLI'schen «*Thermopräzipitinmethode*» angesehen werden kann; denn bis anhin hatte man bei dieser diagnostischen Methode von derlei Verstärkung der Reaktion gar keine Vorstellung.

---

[1] Wir verweisen in diesem Zusammenhange noch einmal auf das gegenteilige Verhalten der *Gonokokkenkulturfiltrate*, bei denen die Koktion immer eine *Abnahme* der Präzipitatmengen bedingte (Tabelle 12, S. 18).

NB. Zum Prinzip seiner neuen diagnostischen Methode gab ASCOLI 1911 folgendes an: « *Die Widerstandsfähigkeit der durch das Milzbrandpräzipitin fällbaren Bestandteile des Bacillus anthracis gegen hohe Temperaturen gestattet die Extraktion des verdächtigen Materials ohne weiteres in der Siedehitze vorzunehmen, unter Umgehung der zeitraubenden Vorbereitung mit Chloroform, da, durch einfaches kurzes Auskochen der zur Untersuchung gelangenden Organe in physiologischer Kochsalzlösung, zur Ausstellung der Probe brauchbare Extrakte sich erzielen lassen.* »

Dagegen sagten manche Autoren, dass die Präzipitinogene bei der Koktion aus dem lösenden Medium in ziemlich grosser Menge ausgefällt und somit in ihrer Wirksamkeit beträchtlich beeinträchtigt werden (PRESSLER, BERLIN etc.). Einige gaben an, dass die alte Methode *des langsamen Ziehenlassens* bei Zimmertemperatur gegenüber der methodisch ausgeführten *Thermopräzipitation* bessere Resultate ergeben hätte (PFEILER, HOBSTETTER, BIERBAUM, HECHT, SCHÜTZ u. PFEILER, SCHÜTZ, FISCHOEDER etc.). Leider hat ASCOLI in Bezug auf die von ihm in Anwendung gebrachten Koktionsdauern nur unbestimmte Angaben wie « *kurze Zeit* », « *pochi minuti* » gemacht.

V.

A. Die Wirkung anderer physikalischen Agentien in Bezug auf die Präzipitinogene.

a) Schütteln, Stehenlassen und Kälte.

1. Von einer Aufschwemmung gewaschener Pneumokokken (einer 24-stündigen Eierbouillonkultur) in Kochsalzlösung bereitete man folgende Testflüssigkeiten: 1. Das Filtrat der 15 Stunden lang im Eisschrank gestandenen Aufschwemmung; 2. das Filtrat der obigen Aufschwemmung nach 1-stündiger Koktion; 3. das Filtrat der Aufschwemmung, welche alternierend 3×17 St. im Eisschrank gehalten und 3×5 St. mittels eines Schüttelapparatas stark geschüttelt wurde; 4. das Filtrat der Aufschwemmung sub 3 nach $^1/_2$-stündiger Koktion. Diese Filtrate wurden mit gleicher Dosis des Antiserums (je 0.3 ccm) vermischt. Die erhaltenen Resultate sind in Tabelle 45 wiedergegeben.

Tabelle 45.

Behandlund der Aufschwemmung vor der Filtration		Menge des Präzipitats				
		Stamm			Mittelwert	Prozent
		A	B	C		
15 St. im Eisschrank	ungekocht	0.0	0.0	0.0	0.0	0
	1 St. gekocht	2.5	3.8	4.2	3.5	250
15 St. geschüttelt u. 51 St. im Eisschrank	ungekocht	1.5	1.2	1.5	1.4	100
	1/2 St. gekocht	2.2	4.2	4.2	3.5	250

2. Eine Aufschwemmung gewaschener Pneumokokken in physiologischer Kochsalzlösung wurde teils sofort filtriert, teils im Eisschrank aufbewahrt. Nach 3-wöchiger Kälteeinwirkung wurde die Aufschwemmung teils ohne Koktion filtriert, teils zunächst 10 Minuten lang im Wasserbade gekocht und dann filtriert. Die Reagentien wurden zu je 0.3 ccm vermischt. Das Ergebnis war folgendes:

Tabelle 46.

Behandlung der Aufschwemmung vor der Filtration		Menge des Präzipitats
21 Tage im Eisschrank gehalten	nicht vorbehandelt .	0.0
	ungekocht	Spur
	10 Minuten gekocht	1.6

3. Der gleiche Versuch mit einem anderen Pneumokokkenstamm. Es wurden 1.0 ccm des Filtrates mit 0.5 ccm des Antiserums vermischt. Das Resultat ist in Tabelle 47 enthalten.

Tabelle 47.

Behandlung der Aufschwemmung vor der Filtration		Menge des Präzipitats
5 Std. geschüttelt	nicht vorbehandelt .	0.0
	ungekocht	0.0
	10 Min. gekocht .	0.9
	30 „ „ .	2.0

4. Eine Aufschwemmung gewaschener Pneumokokken in Kochsalzlösung stand zuerst 15 Stunden im Eisschrank, wurde dann 10 Stunden lang geschüttelt, wieder 15 Stunden lang im Eisschrank aufbewahrt und hierauf teils ungekocht, teils ½ Stunde lang gekocht, auf das Präzipitationsvermögen untersucht. Es wurden 0.4 ccm der Aufschwemmung, bezw. des Filtrates mit 0.2 ccm des Antiserums vermischt. Der Befund war folgender:

Tabelle 48.

Behandlung der Aufschwemmung		Menge der Niederschläge				
		Aufschwemmung			Filtrat	
		NaCl-Lösung	Normalserum	Antiserum	Normalserum	Antiserum
30 Std. im Eisschrank gehalten u. 10 Std. geschütt.	ungekocht .	0.5	1.5	2.0	0.0	0.0
	½ Std. gek.	0.5	0.7	3.0	0.0	2.0

5. Eine Aufschwemmung gewaschener Pneumokokken in Kochsalzlösung wurde 15 Stunden lang bei Zimmertemperatur stark geschüttelt, und hierauf teils ungekocht, teils ½ St. lang gekocht auf die Präzipitation untersucht. Die Aufschwemmung resp. das Filtrat wurde zu je 0.3 ccm mit gleichen Teilen Antiserums vermischt. Das Ergebnis ist in Tabelle 49 enthalten.

Tabelle 49.

Behandlung der Aufschwemmung	Menge der Niederschläge			
	15 St. geschüttelt			
	ungekocht		½ St. gekocht	
	Aufschwemmung	Filtrat	Aufschwemmung	Filtrat
Stamm A .	3.8	1.5	4.2	3.8
„ B .	4.5	1.5	5.2	4.2
Mittelwert .	4.15	1.5	4.7	4.0
Prozent . .	—	100.0	—	266.0
Prozent . .	100.0	—	113.0	—

6. Eine Aufschwemmung gewaschener Meningokokken (von einer 24-stündigen Ascitesagaroberflächenkultur) wurde 15 St. lang

im Eisschrank aufbewahrt, dann 10 St. lang stark geschüttelt und hierauf teils ungekocht, teils $^1/_2$ St. lang gekocht auf die Präzipitation geprüft. Es wurden 0,4 ccm der Aufschwemmung bezw. deren Filtrates mit 0.2 ccm des Antiserums vermischt. Das Resultat war folgendes:

Tabelle 50.

Behandlung der Aufschwemmung		Menge der Niederschläge		
		Aufschwemmung		Filtrat
		Ablesung	Prozent	Ablesung
10 St. geschüttelt	nicht vorbehandelt	—	—	0.0
	ungekocht . . .	2.2	100.0	Spur
	$^1/_2$ St. gekocht . .	3.8	171.0	2.0

b) Ultraviolette Strahlen.

Zur Anstellung dieser Versuche bedienten wir uns der Quecksilberquarzlampe «Unterwasserbrenner» System NOGIER-TRIQUET. Das Untersuchungsmaterial wurde zur Bestrahlung in ein Quarz-Gläschen gebracht, welches dabei in fliessendem Wasser eingetaucht war.

1. Eine 24-stündige Pneumokokkeneierbouillonkultur wurde verschieden lang bestrahlt und durch Kerzen filtriert. Die Reagentien vermischten wir zu je 0.5 ccm.

Tabelle 51.

Behandlung der Kultur vor der Filtration	Menge des Präzipitats	
	Ablesung	Prozent
nicht vorbehandelt	6.5	100
30 Minuten bestrahlt	9.0	138
60 „ „	9.0	138
30 Minuten gekocht . . . . . . (Kontrolle)	9.0	138

2. Von einem an Pneukokkeninfektion eingegangenen Kaninchen wurde ein kleines Stückchen der Lunge im frischen Zustande mit Scheere zerschnitten, 1:3 mit physiologischer Kochsalzlösung versetzt und 17 Stunden lang bei Zimmertemperatur

gelassen. Das Zentrifugat des so gewonnenen Gewebsextraktes wurde dann der Kerzenfiltration unterzogen und so eine leicht rötlich gefärbte, klare Flüssigkeit erhalten. Dieses Filtrat wurde teils bestrahlt, teils unbestrahlt zu je 0.5 ccm mit gleichen Mengen homologen Antiserums vermischt. Der Befund war folgender:

Tabelle 52.

Behandlung des Organextrakt-filtrates	Menge des Präzipitats	
	Ablesung	Prozent
nicht vorbehandelt	6.0	100
30 Minuten bestrahlt	9.0	150

B. Zusammenfassung der vorerwähnten Versuchsergebnisse.

1. Alle Versuche ergaben übereinstimmend die Tatsache, dass eine wesentliche Präzipitatbildung weder durch tagelanges Stehenlassen, noch Kälte oder starkes Schütteln herbeizuführen war, während demgegenüber schon eine kurzdauernde — selbst 10-minutige — Koktion stärkere Präzipitation hervorrief (Tab. 46 und 47).

2. Die Filtrate der in der Kälte (Eisschrank) aufbewahrten Pneumokokkenaufschwemmungen gaben so gut wie gar keine Präzipitation, während eine geringe Präzipitatmenge nach 15 Stunden lang dauerndem Schütteln der Aufschwemmung zu verzeichnen war (Tab. 45).

3. Nach dem Schütteln wurden bei Meningokokken etwas grössere Präzipitatwerte als bei Pneumokokken erhalten (vergl. Tab. 48 und 50).

4. Demgegenüber ist die auffallend starke Wirkung des ultravioletten Lichtes hervorzuheben. Durch die Bestrahlung einer Pneumokokkenkultur während ½—1 Stunde konnte eine ganz gleich grosse Zunahme des Präzipitats konstatiert werden wie durch ½-stündige Koktion (vgl. Tabellen 38, 39, 51 und 52).

5. Durch die Bestrahlung des klar filtrierten Lungenextraktes eines an Pneumokokkeninfektion

eingegangenen Kaninchens konnte sogar eine weit grössere Zunahme des Präzipitats erzielt werden (50 %, Tab. 52), als mittels Koktion der dem Organextrakte analogen Kulturfiltrate (2.83 %, Tab. 3, S. 14).

C. Die Deutung unserer Befunde.

Nach den oben konstatierten Ergebnissen liefert (abgesehen von den ultravioletten Strahlen) die **Koktion** die **besten Resultate zur Gewinnung von bakteriellen Präzipitinogenen,** und dies ist eben darauf zurückzuführen, dass durch die Siedehitze einerseits die Impedine vernichtet werden, und andererseits gleichzeitig eine ausgiebige Extraktion der Präzipitinogene aus den Bakterienleibern erfolgt (S. 62).

Was die Wirkung der ultravioletten Strahlen anbetrifft, so stimmt sie mit derjenigen der Siedehitze insofern überein, als dadurch ungefähr eine gleich grosse Zunahme der Präzipitatmenge erzielt wird. Es ist hieraus zu folgern, dass diese Strahlen in ganz analoger Weise wirken wie die Koktion, nämlich durch die Zerstörung der Impedine und die Auslaugung der Präzipitinogene.

Der Befund, dass der von Erregern befreite Extrakt des infizierten Gewebes durch die Bestrahlung eine grössere Präzipitatmenge ergibt, als der Vernichtung der Impedine gemäss unseren früheren, durch Koktion von Nativkulturfiltraten erzielten Versuchsresultaten entspricht, dürfte sich auf folgende Weise deuten lassen: Im Extrakte des infizierten Gewebes befinden sich nicht nur Impedine, sondern auch von dem infizierten Organismus herrührende Substanzen (Antikörper im weiteren Sinne des Wortes), die mit den Präzipitinogenen verbunden sind. Sie hemmen wie die Impedine die präzipitatorische Reaktion und werden ebenfalls rascher und vollständiger vernichtet als die Präzipitinogene. Diese **Präzipitinogen-Organsaftverbindungen** können zwar durch die höhere Avidität eines homologen Antiserums gespalten werden (vgl. S. 48—50, 54), sodass auch ohne Bestrahlung eine Präzipitatbildung zutage tritt, aber diese Abspaltung ist nicht vollständig und das Präzipitat muss daher immer entsprechend kleiner ausfallen (S. 55). Durch die ultravioletten Strahlen (resp. die Koktion[1]) werden im

[1] Siehe II. Teil, IV. Abschnitt.

Gegensatze dazu die Präzipitinogene aus diesen Verbindungen vollständig in Freiheit gesetzt. Da die Wirkung ultravioletten Lichtes gegenüber einem Pneumokokkenkulturfiltrate derjenigen der Koktion gleich kam (Tab. 51), so sind wir ferner zu der Annahme berechtigt, dass die ultravioletten Strahlen auch die Impedine zerstören. Die Vernichtung der gewebssafteigenen Antikörper einerseits, der Impedine andererseits muss eine besonders starke Zunahme der Präzipitatmenge zur Folge haben (Tab. 52).

Die im Abschnitte III, sub 6 (S. 57), diskutierte Ansicht, dass die bakteriellen Präzipitinogene in einem antagonistisch wirkenden Medium erst durch die Koktion zum vollkommenen Nachweis gebracht werden können, und dass dabei die Vermischung mit homologem Antiserum ohne vorausgehende Koktion nicht genügt, findet also in den Ergebnissen der Untersuchungen über die Wirkung des ultravioletten Lichtes eine Bestätigung.

D. Diskussion.

Über das Verhalten antigener Substanzen unter dem Einflusse physikalischer Agentien im allgemeinen.

AXAMIT (1906) fand, dass eine bei 20° C 48 Stunden lang stark geschüttelte Aufschwemmung einen weniger stark komplementbindenden Extrakt lieferte, als eine bei 60° C 2 Stunden lang erhitzte Emulsion. PFEIFFER u. BESSAU (1912) schüttelten eine Aufschwemmung von Typhusbazillen 6 Stunden lang bei Zimmertemperatur und konstatierten, dass das Schüttelextrakt keine bakteriolytische Wirkung habende Antisera auslöste, während es beim Hitzeextrakt ohne Bakterienleiber in einem hohen Grade der Fall war.

Im Gegensatz zu den Befunden von E. PICK, BAIL und HOKE[1] konstatierte M. MÜLLER (1909) bei der Diagnose von Rotz, dass das keimfreie Filtrat der 12—24 Stunden lang bei 37° C geschüttelten Aufschwemmung gegenüber dem durch 24-stündiges langsames Ziehenlassen bei 37° C gewonnenen Extrakte bei der Schichtprobe nur undeutliche Resultate ergab und empfahl daher, «*das Filtrat nicht geschüttelter Bazillenemulsion*» dem Schüttel-

[1] Zitiert nach M. MÜLLER (1909).

extrakte vorzuziehen. Ein derartiger Befund darf jedoch nicht ohne weiteres zu Gunsten des langsamen Ziehenlassens gedeutet werden. Er lässt sich im Gegenteil auch durch die Annahme erklären, dass durch Schütteln tatsächlich mehr Präzipitinogen extrahiert wird, als durch langsames Ziehenlassen, dass aber dieser grössere Gehalt, resp. diese stärkere Konzentration an Präzipitinogenen gerade die Reaktion hemmt. Um dieses Verhalten genauer zu verfolgen, sollte man eigentlich die beiden Arten der Filtrate in verschiedenen Verdünnungen mit einander vergleichen, was anscheinend von MÜLLER nicht gemacht worden ist.

Was die ultravioletten Strahlen betrifft, so wird von einigen Autoren die Ansicht vertreten, dass Fermente, Toxine, wie z. B. Tetanus- und Diphterietoxin, Komplemente, Ambozeptoren, Präzipitine, Sensibilisinogene, Antisensibilisine etc. dadurch geschädigt werden (CERNOVODEANU-HENRI, BARONI-IONESCO-MICHAIESTI, DŒRR-MOLDOVAN, ABELIN-STINER, HARTOCH-SCHUERMANN-STINER etc.).

CERNOVODEANU u. HENRI (1910) gaben an, dass die Sporen der Bakterien durch die Bestrahlung ohne Beizmittel direkt färbbar werden und die grampositiven Bakterien ihre typische Färbbarkeit einbüssen. Um zu entscheiden, ob dieser Befund auf « *les transformations chimiques* » der spezifisch tingierbaren Bakteriensubstanzen zurückzuführen ist, hätten die beiden Autoren noch die auf Objektträgern fixierten, im getrockneten Zustande bestrahlten Bakterien untersuchen müssen, denn nach unseren Befunden werden die wirksamen Substanzen durch die Bestrahlung aus den Bakterienleibern ins lösende Medium übergeführt. G. COLIN (1912) bestrahlte die Bakterien einerseits in trockenem — aber nicht fixiertem —, andererseits im Wasser aufgeschwemmtem Zustande und kam zum folgenden Schlusse: «*L'irradiation des bacilles acido-résistants, en émulsion, leur fait perdre plus rapidement qu'à l'état sec leur colorabilité par le Gram;*» usw.

DŒRR u. MOLDOVAN (1911) erzielten durch die Belichtung mittels ultravioletter Strahlen eine Zerstörung des präzipitierenden Vermögens der Eiweissantisera, sowie eine solche des passiv anaphylaktischen Vermögens. Nach HARTOCH, SCHUERMANN u. STINER (1914) wurde durch die Bestrahlung von Diphtheriegift nicht nur die toxische, sondern auch die bindende Fähigkeit geschädigt, weshalb sie die Frage, ob nicht durch diese Methode

ein «*atoxisches Toxin*» bei voller Erhaltung der bindenden und antigenen Eigenschaften zustande käme, im negativen Sinne beantworten.

Unseres Erachtens ist dem ultravioletten Lichte keine spezifische Wirkung in Bezug auf die Vernichtung serologischer Reaktionssubstanzen zuzuschreiben. Immerhin schädigt es wie die Siedehitze die bakteriellen Präzipitinogene weniger rasch und intensiv als die gegenüber den letzteren antagonistisch, resp. bindend wirkenden Substanzen, d. h. sowohl die Impedine als auch «die Antikörper im weiteren Sinne des Wortes.» (S. 68).

VI.

A. Untersuchungen über das Wesen der Präzipitate.

a) Pneumo-Präzipitat.

1. Das durch Vermischung einer unbestimmten Menge nativen Pneumokokkenkulturfiltrates und des zu therapeutischen Zwecken hergestellten Antipneumokokkenserums entstandene Präzipitat — sehr feiner, äusserst klebriger Niederschlag von grauweisser Farbe — wurde abzentrifugiert, in eine grosse Menge frischer physiologischer Kochsalzlösung aufgenommen, mit der Hand stark geschüttelt, durch entfettete Watte koliert und wiederum abzentrifugiert. Auf diese Weise wurde das Material zweimal gewaschen und endlich in etwas Kochsalzlösung aufgenommen. Dadurch kam eine stark getrübte Emulsion zustande, die für die in Tabelle 53 zusammengestellten Untersuchungen verwendet wurde.

Tabelle 53.

Reaktionssubstanzen in ccm		Präzipitatmenge	
		Ablesung	Prozent
Filtrat der ungekochten Emulsion 0.3 .	Antiserum . . 0.2	0.0	—
Filtrat der ½ St. gekochten Emuls. 0.3	Antiserum . . 0.2	4.5	—
Emulsion 0.3 . . .	NaCl-Lösung . 0.5	2.2	100
„ 0.3 . . .	Antiserum . . . 0.2	3.0	136
„ 0.3 . . .	Nativ-Kulturfiltrat 0.5	2.2	100

Hierbei ist zu bemerken, dass 2.2 = ca. 0.0015 ccm des abzentrifugierten Präzipitats nach der Koktion so viel Präzipitinogene in die Lösung abgaben, dass davon 0.3 ccm mit 0.2 ccm Antiserum 4.5 Präzipitat ergaben, — also dieselbe Menge, welche durch 0.3 ccm des unverdünnten Nativkulturfiltrates erzeugt wurde. Es unterliegt daher keinem Zweifel, dass eine winzig kleine Menge Präzipitat ein ziemlich beträchtliches Quantum der Präzipitinogene in einer beliebigen Konzentration — je nach der zur Herstellung der Emulsion verwendeten Menge des Mediums — abgeben kann.

2. Eine unbestimmte Menge abzentrifugierten Präzipitats wurde in einer gewissen Menge frischen Antiserums suspendiert, 15 Stunden lang bei Zimmertemperatur gelassen und dann abzentrifugiert. 0.2 ccm des benützten Antiserums ergaben mit 0.4 ccm des Nativkulturfiltrates noch 2.0 Präzipitat. Daraus geht hervor, dass in diesem gebrauchten Antiserum noch Antikörper übrg bleiben [1], d. h. dass das abzentrifugierte Präzipitat also mit Antikörpern als «gesättigt» [2] zu bezeichnen ist. Dieses mit Antikörper abgesättigte Präzipitat wurde einmal mit Kochsalzlösung gewaschen. Seine Emulsion in Kochsalzlösung diente zu den in Tabelle 54 zusammengestellten Versuchen.

Tabelle 54.

Reaktionssubstanzen in ccm		Präzipitatmenge	
		Ablesung	Prozent
Emulsion . . 0.3	NaCl-Lösung. 0.2	2.3	100.0
„ . . 0.3	**Antiserum** . . 0.2	2.5	**109.0**
„ . . 0.3	**Nativfiltrat** . . 3.0	2.0	**87.0**

[1] Hierbei darf nicht ohne weiteres angenommen werden, dass sich der Antikörper in der überstehenden Flüssigkeit in ungebundenem (also freiem) Zustande befindet (vgl. das Wesen der Präzipitation).

[2] Die sogenannte «Sättigung» darf nicht in absolutem Sinne aufgefasst werden. Eine bestimmte Antigenmenge kann mit Antikörper **niemals absolut** gesättigt werden (vgl. das Wesen der Präzipitation, sowie die Bindungsverhältnisse zwischen dem Antigen und Antikörper). Die «Sättigung» bedeutet nichts anderes als **das Aufhören der weiteren Bindung** oder **den Gleichgewichtszustand der Avidität der Reaktionssubstanzen** in einem bestimmten (gegebenen) Mischungsverhältnisse (siehe weiter unten).

3. Das Antiserum und das Kulturfiltrat wurden je in Mengen von 3.0 ccm vermischt und die Vermischung 15 Stunden lang bei Zimmertemperatur stehen gelassen. Der entstandene Niederschlag wurde dann abzentrifugiert, mit Kochsalzlösung gewaschen und von neuem mit 0.4 ccm des frischen Antiserums versetzt. Nach Verlauf von 17 Stunden wurde der Niederschlag abzentrifugiert; das überstehende Antiserum ergab keine positive Ringprobe. Das Präzipitat beschickten wir sodann wieder mit 0.5 ccm des frischen Antiserums und zentrifugierten nach Verlauf von 17 Stunden. 0.2 ccm des überstehenden Antiserums bildeten alsdann mit 0.4 ccm des Kulturfiltrates 2.0 Präzipitat, während dasselbe Verhältnisse der Vermischung bei dem ungebrauchten Antiserum 11.0 Präzipitat ergab. [1]

Das abzentrifugierte, gesättigte [2] Präzipitat (ca. 0.3 ccm) wurde mit je 30 ccm Kochsalzlösung 2 Mal gewaschen und endlich in 8 ccm gewöhnlicher Bouillon emulgiert. Diese Emulsion wurde einerseits zu je 1.2 ccm in zugeschmolzenen Ampullen verschieden lang gekocht (wobei mehr oder weniger stark ausgeprägte, flockige Niederschläge entstanden), der Inhalt jeder Ampulle dann je durch eine Kerze filtriert.

Andererseits wurde eine Portion der ungekochten Emulsion mit Fäulnisbakterien infiziert und bei Zimmertemperatur 4 Tage lang im diffusen Lichte gehalten. Während dieser Zeit machte sich eine stärkere Trübung, viel Bodensatz und Fäulnisgeruch bemerkbar. Mikroskopisch konstatierten wir darin zahlreiche Kokken und Stäbchen. Diese verfaulte Emulsion wurde keimfrei filtriert (Filtrat A).

Die Niederschläge von der verfaulten Emulsion wurden abzentrifugiert, in Kochsalzlösung aufgenommen, 5 Minuten lang gekocht und dann wieder abzentrifugiert, um endlich das Zentrifugat der Kerzenfiltration zu unterziehen. Das so gewonnene Filtrat (Filtrat B) diente bei den in Tabelle 55 wiedergegebenen Versuchen zur Kontrolle. Es wurden dabei je 0.4 ccm Filtrat mit 0.2 ccm Antiserum vermischt.

---

[1] Siehe nebenstehend S. 72.

[2] Siehe nebenstehend S. 72.

Tabelle 55.

Behandlung der Emulsion vor ihrer Filtration	Präzipitatmenge
Nicht vorbehandelt	0.0
5 Min. gekocht	3.8
15 „ „	4.8
30 „ „	4.8
60 „ „	5.0
4 Tage der Fäulnis ausgesetzt (Filtrat A)	0.0
Filtrat der verfaulten Bouillon (Kontrolle)	0.0
Filtrat B (Kontrolle)	3.1

b) Meningo-Präzipitat.

1. Die Versuchsanordnung war dieselbe wie bei dem 1. Versuch mit Pneumo-Präzipitat, wobei das in Tabelle 56 wiedergegebene Resultat erhalten wurde.

Tabelle 56.

Reaktionssubstanzen in ccm		Präzipitat	Differenz
Filtrat der ungekochten Emulsion 0.4 .	Antiserum 0.3	0.0	—
Filtrat der 1/2 St. gekochten Emuls. 0.4	Antiserum 0.3	6.5	+ 6.5
Emulsion 0.4	NaCl-Lösung . 0.5	4.5	—
„ 0.4 . . .	Normalserum . 0.5	4.5	—
„ 0.4 . . .	Antiserum . . 0.5	6.3	+ 1.8
„ 0.4 . . .	Nativ-Kulturfiltrat 1.5	4.4	– 0.1

2. Die Technik entsprach der beim 3. Versuch mit Pneumo-Präzipitat befolgten. Es wurden je 0.4 ccm Filtrat mit 0.3 ccm Antiserum zusammengebracht.

Tabelle 57.

Behandlung der Emulsion vor ihrer Filtration	Präzipitatmenge	
	Ablesung	Differenz
Nicht vorbehandelt	0.0	—
5 Min. gekocht	8.0	—
15 „ „	9.0	+ 1.0
30 „ „	10.3	+ 2.3
60 „ „	9.0	+ 1.0
120 „ „	8.3	+ 0.3
14 Tage der **Fäulnis** ausgesetzt (Filtrat A)	4.0	—
Aufschwemmung der Niederschläge aus der verfaulten Emulsion, 30 Min. gekocht (Filtrat B) (Kontrolle)	8.0	+ 4.0

c) Gono-Präzipitat.

1. Wir vermischten eine gewisse Menge des zu therapeutischen Zwecken fabrizierten Gonokokkenserums mit dem durch Erhitzung von Gono-Präzipitat abgespaltenen Antigen. Die dabei entstandenen Präzipitate wurden mit Brunnenwasser gewaschen und in einer gewissen Menge physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt. Diese Emulsionen dienten für die in Tabelle 58 wiedergegebenen Versuche. Die Versuchsanordnung war genau dieselbe wie bei den in den Tabellen 54 und 56 wiedergegebenen Untersuchungen.

Tabelle 58.

Reaktionssubstanzen in ccm		Präzipitatmenge	
		Ablesung	Differenz
Emulsion . . 0.5	NaCl-Lösung . 0.2	4.5	—
„ . . 0.5	**Antiserum** . . . 0.2	6.2	+ 1.7
„ . . 0.5	Kulturfiltrat . . 0.2	4.5	—
„ . . 0.5	„ . . 0.9	4.5	—
Antiserum . 0.2	Kulturfiltrat . . 0.2	3.0	—

2. Ein Teil der im obigen Versuche verwendeten Emulsion wurde 7 Tage lang bei Zimmertemperatur im diffusen Lichte gehalten. Im Laufe dieser Zeit sah man die anfangs milchig trübe Emulsion sich allmählich klären, wobei sich flockige Niederschläge auf dem

Boden des Reagensgläschens sammelten. Mikroskopisch konstatierten wir darin zahlreiche Stäbchen und Kokken. Das Ganze wurde dann mit der Hand stark geschüttelt und durch dickes Filtrierpapier filtriert, wodurch wieder eine gleichmässig getrübte Emulsion zustande kam. Sie wurde in der oben angegebenen Weise in Ampullen abgefüllt, einer verschieden lang dauernden Koktion unterworfen, worauf je 0.3 ccm ihres Filtrates mit 0.2 ccm Antiserum versetzt wurden. Die Ergebnisse sind in Tabelle 59 zusammengestellt.

Tabelle 59.

Behandlung der Emulsion vor ihrer Filtration	Präzipitatmenge	
	Ablesung	Differenz
Nicht vorbehandelt	3.0[1]	—
5 Min. gekocht	4.0	+1.0
10 „ „	5.6	+2.6
15 „ „	6.0	+3.0
30 „ „	6.9	+3.9
60 „ „	6.9	+3.9

[1] Uebereinstimmend mit dem Befunde, dass das Waschwasser von Gonokokkenleibern sehr schwer von Spuren des Präzipitinogens zu befreien war (Tab. 28), ergab das Medium des gewaschenen Gono-Präzipitats hier eine ansehnliche Präzipitatmenge.

d) Milzbrand-Präzipitat.

Das Milzbrandserum von ASCOLI wurde mit dem Dekokte der Organe einiger an Milzbrandinfektion eingegangener Mäuse, welche einer 30 Minuten dauernden Koktion unterworfen worden waren, vermischt. Nach 17 Stunden haben wir das Präzipitat abzentrifugiert, mit Kochsalzlösung einmal gewaschen und in einer gewissen Menge physiologischer Kochsalzlösung aufgenommen. Die so gewonnene Emulsion wurde 24 Stunden lang bei Zimmertemperatur gelassen und dann die eine Hälfte sofort, die andere nach 15-minutiger Koktion je durch eine Kerze getrieben. Das Filtrat wurde mit Antiserum zu gleichen Teilen, 0.3 ccm, vermischt. Der Befund findet sich in Tabelle 60 wiedergegeben.

Tabelle 60.

Behandlung der Emulsion vor ihrer Filtration	Präzipitatmenge		Schichtprobe	
	Ablesung	Differenz	sofort	5 St.
Nicht vorbehandelt	0.0	—	0	0
15 Min. gekocht . .	2.0	+ 2.0	++[1]	+++

[1] Das Filtrat der gekochten Emulsion (des gewaschenen) Milzbrandpräzipitats ergab also im Gegensatze zu dem gekochten Kulturfiltrate oder dem Filtrate der gekochten Kultur, resp. des Dekoktes infizierter Organe bei der Ringprobe mit demselben ASCOLI'schen Serum einen sofort in voller Schärfe in die Erscheinung tretenden positiven Ausfall, während sonst erst nach einigen Minuten die Ringe sichtbar werden. Diese Tatsache bildet ein Argument für unsere Ansicht, dass wir es « bei den Filtraten der gekochten Emulsionen gewaschener Präzipitate » mit « Präzipitinogenen im denkbar höchsten Grade der Reinheit » zu tun haben.

e) Typhus-Präzipitat.

1. Eine Emulsion gewaschenen, nicht gesättigten Typhus-Präzipitats wurde sowohl mit dem Antiserum als auch mit dem Filtrate der ½ Stunde lang gekochten Typhusbouillonkultur (**30'-Koktofiltrat**) vermischt. Das Antiserum (welches von einem Kaninchen stammt, das mit dem oben erwähnten Filtrat vorbehandelt war) agglutinierte frische Typhusbazillen bis zur Verdünnung 1 : 10000 innerhalb ½ Stunde bei 37 ° C. Der Befund ist in Tabelle 61 wiedergegeben.

Tabelle 61.

Reaktionssubstanzen in ccm		Präzipitatmenge	
		Ablesung	Differenz
Filtrat der ungekochten Emulsion . . . 0.3	Antiserum 0.3	0.0	—
Ungekochte Emulsion 0.7	NaCl-Lösung 0.3	4.5	—
" " 0.7	**Antiserum** 0.3	9.5	+ 5.0
" " 0.7	**30'-Koktofiltrat** . 0.3	4.5	± 0.0
" " 0.7	id. 0.9	3.5	− 1.0 [1]
30'-Koktofiltrat . . 0.3 (Kontrolle)	Antiserum 0.3	8.2	—

[1] Es zeigt also dieser Versuch, dass bei Verwendung einer relativ grossen Menge, resp. Konzentration der Präzipitinogene ein Abnehmen der Präzipitatmenge stattfindet.

2. Eine gewisse Menge nicht gesättigten, gewaschenen Typhuspräzipitats wurde in destilliertem Wasser emulgiert, diese Emulsion in 6 gleiche Teile geteilt, verschieden lang gekocht und filtriert. Je 0.3 ccm jeden Filtrates wurden mit 0.1 ccm Antityphus-Kaninchenserum vermischt. Ueber die Resultate gibt Tabelle 62 Aufschluss.

Tabelle 62.

Behandlung der Emulsion vor ihrer Filtration	Präzipitatmenge	Schichtproben		
		sofort	1/2 Std.	17 Std.
Nicht vorbehandelt	0.0	0	0	0
5 Min. gekocht . . .	1.5	0	+	0
10 „ „ . . .	1.8	0	+	0
15 „ „ . . .	1.8	+	++	ND.*
30 „ „ . . .	1.8	+	++	ND.
60 „ „ . . .	2.0	+	++	ND.

* In diesem Falle liessen die Schichtproben die präzipitatvermehrende Wirkung der Koktion deutlicher in die Erscheinung treten als die volumetrische Methode, was sonst nicht der Fall war.

B. Zusammenfassung der vorerwähnten Versuchsergebnisse.

1. Durch Zusatz des homologen Antiserums zu den Präzipitaten konnten entweder kaum[1] oder deutlich[2] nachweisbare Zunahmen der Präzipitatmengen, dagegen niemals eine Abnahme derselben konstatiert werden.

2. Die Vermischung der präzipitinogenhaltigen Flüssigkeiten mit den entsprechenden Präzipitaten führte entweder zu einer kaum[1] oder deutlich[2] nachweisbaren Abnahme der Präzipitatmengen, dagegen niemals zu einer Zunahme derselben.

[1] In diesem Falle wird das Präzipitat inbezug auf den Antikörper als « gesättigt » bezeichnet.

[2] Das solche Fälle betreffende Präzipitat wird dagegen als « ungesättigt » bezeichnet. Es ist hier zu bemerken, dass wir es bei dem Ausdrucke « Sättigung » mit einem relativen Begriff zu tun haben, da nämlich der « Sättigungspunkt » vom Mischungsverhältnis der beiden Reaktionssubstanzen abhängig ist (vergl. S. 72).

3. Die Emulsionen von Präzipitaten (in physiologischer Kochsalzlösung oder destilliertem Wasser) lieferten nach der Koktion Filtrate, welche im Gegensatze zu den ungekochten bedeutende Mengen von spezifischen Niederschlägen ergeben.

4. Diese präzipitatorische Eigenschaft der Filtrate nahm mit der Koktionsdauer der Emulsion bis zu einem gewissen Maximum zu, um dann entweder konstant zu bleiben oder aber abgeschwächt zu werden.

5. Die die maximale Präzipitatmenge ergebenden Filtrate wurden im allgemeinen von **30 Minuten** lang gekochten Emulsionen geliefert.

6. Nach ziemlich hochgradiger Fäulnis ergaben die Filtrate der Meningo- und Gono-Präzipitatemulsionen spezifische Niederschläge mit entsprechenden Antiseren, was bei Pneumo-Präzipitat nicht der Fall war.

7. Von einer winzig kleinen Menge Präzipitat liess sich das Präzipitinogen in beträchtlich grossen Mengen durch die Koktion abspalten, d. h. im Präzipitat ist das Präzipitinogen in einem stark konzentrierten Zustande enthalten (Tab. 53).

8. Eine Ausnahmestellung nimmt das Filtrat der Gono-Präzipitatemulsion insofern ein, als es auch ohne jede Vorbehandlung (wie Siedehitze- oder Fäulniseinwirkung) schon ein deutlich ausgeprägtes präzipitatorisches Vermögen besitzt (Tab. 59, sowie Fig. 5). [In ganz analoger Weise hat sich auch das Waschwasser der Gonokokkenleiber nur sehr schwer von Spuren der Präzipitinogene befreien lassen (Tab. 28, S. 41)].

C. Die Deutung unserer Befunde.

Die Tatsache, dass die Präzipitat-Emulsionen, deren Medium keine Spur von Präzipitinogenen aufwies, beim Zusatz der homologen Antiseren noch eine beträchtliche Zunahme der spezifischen Niederschläge ergaben, lässt die Vorstellung zu, dass 1. die sich im Präzipitat befindenden Präzipitinogene ihre spezifische Wirksamkeit beibehalten, 2. eine bestimmte Menge Präzipitinogen sich mit verschiedenen Mengen von Antikörpern verbinden kann, sodass mit Antikörper in verschiedenen Graden gesättigtes (beladenes) Präzipitat entsteht und 3. dass der sicht-

bare Anteil der Präzipitate nur aus den Antikörpern bestehen kann. Es ist nun daraus ferner auch zu entnehmen, dass die Verteilung der Präzipitinogene, resp. der Gehalt an solchen in einem sogenannten ungesättigten Präzipitat eine dichtere, resp. ein grösserer ist, als im sogenannten gesättigten, weil im gesättigten Präzipitat auf eine bestimmte Menge von Präzipitinogenmolekülen eine grössere Menge von Antikörpermolekülen kommt, als im **Grundpräzipitat**[1] (siehe Fig. 4, *d, f, j* und *k*).

Der Befund, dass das gesättigte und dann gewaschene Präzipitat mit dem entsprechenden Antiserum eine zwar minimale, aber doch nachweisbare Zunahme aufwies (Tab. 54), zeigt uns, dass es auf's neue zur Bindung einer gewissen Antikörpermenge gekommen ist, die eben in dieser erneuten Zunahme des Niederschlages zum sinnfälligen Ausdrucke kommt, was sich am besten durch die Annahme erklären lässt, dass das gesättigte Präzipitat beim Waschen infolge Dissoziation einen Verlust an Antikörper erleidet, und dass wir es also in Wirklichkeit wieder mit einem *ungesättigten*, oder richtiger gesagt, mit Antikörper weniger beladenen Präzipitat zu tun hatten[2] (vgl. Fig. 4, *g*).

Demzufolge muss man annehmen, dass ein gesättigtes Präzipitat nur in einem die homologen Antikörper enthaltenen Medium als solches existieren kann, da sonst der gebundene Antikörper teilweise in die Lösung dissoziert. Daraus folgt notwendig, dass das «Gesättigtsein» eines Präzipitats das Vorhandensein einer gewissen Quantität des Antikörpers in dem das Präzipitat suspendierenden Medium erfordert. Somit kann es ein mit Präzipitin *absolut gesättigtes* Präzipitat nicht geben. Sein Gesättigtsein oder Nichtgesättigtsein hängt von dem Verhalten der Aviditäten: einerseits des im Präzipitat enthaltenen und anderseits des im Medium vorhandenen Antikörpers ab (siehe Fig. 4, *f, g, j* und *k*). Selbst ein in einem bestimmten Mischungsverhältnis der Reaktionssubstanzen als *gesättigt* betrachtetes Präzipitat kann noch zunehmen, sobald die Avidität des im umgebenden Medium befindlichen Antikörpers diejenige des im Präzipitat vorhandenen überwiegt, was natürlich

[1] Unter «Grundpräzipitat» verstehen wir einen mit Antigen am grössten d. h. mit Antikörper am wenigsten beladenen spezifischen Niederschlag.

[2] Diese Tatsache spricht auch direkt für die oben, sub 3, erwähnte Ansicht, dass der sichtbare Anteil des Präzipitats nur vom Antiserum herrühren kann.

entweder durch die Erhöhung der Wertigkeit des Antiserums bei bleibender Menge oder durch die Steigerung seiner Menge bei gleich bleibender Wertigkeit oder aber durch die Vergrösserung der beiden Faktoren, kurz durch die Zunahme des Antikörpergehaltes, herbeigeführt werden kann (Fig. 4, *j* und *k*).

Andererseits dürften die Befunde über das Verhalten der Präzipitatmengen bei grossen Dosen antigener Flüssigkeiten weiter unsere Auffassung berechtigen, dass 1. die sich im Präzipitat befindenden Antikörper noch ihre Eigenschaften beibehalten und auf die nachträglich zugesetzten antigenen Substanzen reagieren, 2. die eine gewisse Grenze überschreitende Menge der zugesetzten Präzipitinogene die Avidität des gebundenen Antikörpers herabsetzt, infolgedessen der letztere nicht mehr imstande ist, in der sichtbaren Form — also im Präzipitat — zu bleiben, sondern allmählich wieder in die Lösung übergeht (Fig. 4, *f*, *h* und *i*), woraus sich ergibt, dass das in einer homologen antigenen Flüssigkeit suspendierte Präzipitat leichter zu dissozieren ist als ein solches in indifferentem Medium (Fig. 4, *g* und *h*) und 3. dass im Präzipitat nicht nur das Antigen, sondern auch der Antikörper in einem sehr konzentrierten Zustande befindet, wobei sein sichtbarerer Anteil nur aus den Antikörpern besteht. Je leichter ein Präzipitat in einer antigenen Flüssigkeit dissoziert wird, desto grösser ist entweder die im Medium herrschende antigene Wirkung oder desto schwächer ist die Avidität des im Präzipitat selbst konzentrierten Antikörpers, d. h. desto weniger ist das Präzipitat mit Antikörper gesättigt, oder mit anderen Worten desto grösser ist der Gehalt des Präzipitats an Präzipitinogen [1] (Grundpräzipitat).

Es stellte sich nun heraus, dass die Präzipitinogene von Meningokokken, besonders aber die von Gonokokken auch spontan aus den Präzipitaten abgespalten werden, was auf die schwächere Avidität ihrer Antikörper — d. h. grössere Dissozierbarkeit ihrer Präzipitate — zurückzuführen ist. Auch in diesen Fällen wird die totale Vernichtung der Avidität der Anti-

[1] Das umgekehrte Verhalten, also ob ein mit Antikörper gesättigtes, d. h. die minimalste Menge Antigen enthaltendes Präzipitat in einem Überschuss des Antikörpers aufgelöst — dissoziert — werde, konnte nie festgestellt werden, sondern es war dabei stets eine Zunahme der Präzipitatmenge zu verzeichnen (z. B. Tab. 54, S. 72). Hierzu vergleiche auch Fig. 4, *m*.

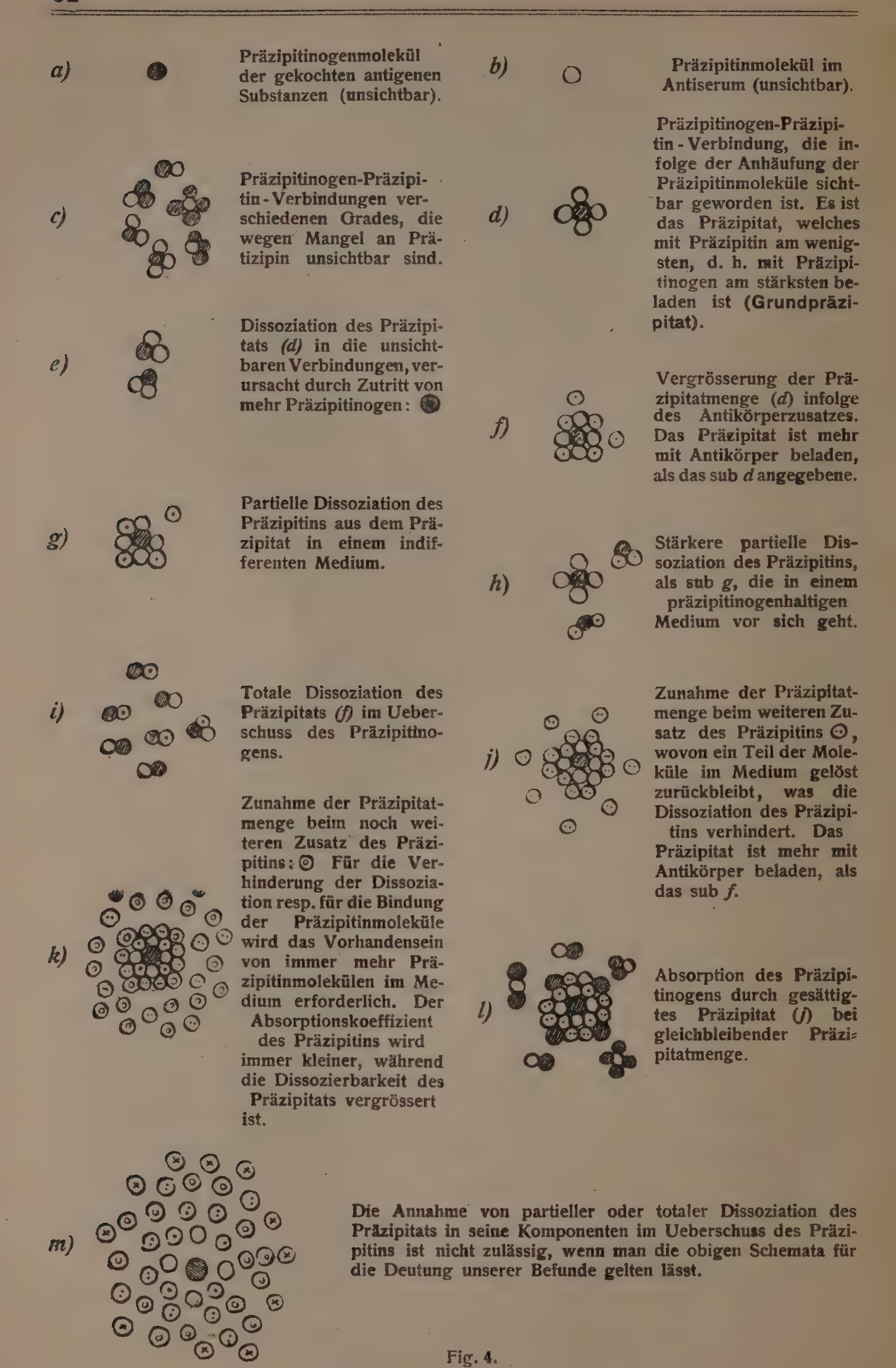

a)
Präzipitinogenmolekül der gekochten antigenen Substanzen (unsichtbar).
b)
Präzipitinmolekül im Antiserum (unsichtbar).
c)
Präzipitinogen-Präzipitin-Verbindungen verschiedenen Grades, die wegen Mangel an Prätizipin unsichtbar sind.
d)
Präzipitinogen-Präzipitin-Verbindung, die infolge der Anhäufung der Präzipitinmoleküle sichtbar geworden ist. Es ist das Präzipitat, welches mit Präzipitin am wenigsten, d. h. mit Präzipitinogen am stärksten beladen ist (Grundpräzipitat).
e)
Dissoziation des Präzipitats (d) in die unsichtbaren Verbindungen, verursacht durch Zutritt von mehr Präzipitinogen:
f)
Vergrösserung der Präzipitatmenge (d) infolge des Antikörperzusatzes. Das Präzipitat ist mehr mit Antikörper beladen, als das sub d angegebene.
g)
Partielle Dissoziation des Präzipitins aus dem Präzipitat in einem indifferenten Medium.
h)
Stärkere partielle Dissoziation des Präzipitins, als sub g, die in einem präzipitinogenhaltigen Medium vor sich geht.
i)
Totale Dissoziation des Präzipitats (f) im Ueberschuss des Präzipitinogens.
j)
Zunahme der Präzipitatmenge beim weiteren Zusatz des Präzipitins, wovon ein Teil der Moleküle im Medium gelöst zurückbleibt, was die Dissoziation des Präzipitins verhindert. Das Präzipitat ist mehr mit Antikörper beladen, als das sub f.
k)
Zunahme der Präzipitatmenge beim noch weiteren Zusatz des Präzipitins: Für die Verhinderung der Dissoziation resp. für die Bindung der Präzipitinmoleküle wird das Vorhandensein von immer mehr Präzipitinmolekülen im Medium erforderlich. Der Absorptionskoeffizient des Präzipitins wird immer kleiner, während die Dissozierbarkeit des Präzipitats vergrössert ist.
l)
Absorption des Präzipitinogens durch gesättigtes Präzipitat (j) bei gleichbleibender Präzipitatmenge.
m)
Die Annahme von partieller oder totaler Dissoziation des Präzipitats in seine Komponenten im Ueberschuss des Präzipitins ist nicht zulässig, wenn man die obigen Schemata für die Deutung unserer Befunde gelten lässt.

Fig. 4.

körper, also die gänzliche Befreiung der Präzipitinogene von ihren Präzipitaten, erst durch die Siedehitze herbeigeführt.

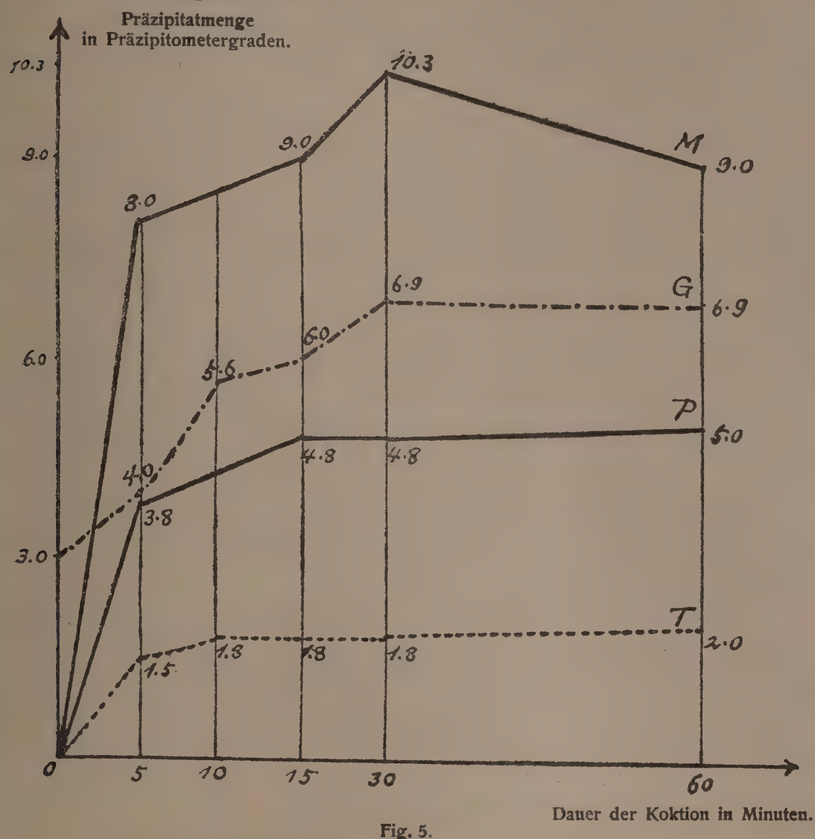


Fig. 5.

Graphische Darstellung der Abspaltung der Präzipitinogene von Präzipitaten durch Koktion.

M = Meningo-Präzipitat (Tab. 57).
G = Gono-Präzipitat (Tab. 59).
P = Pneumo-Präzipitat (Tab. 55).
T = Typhus-Präzipitat (Tab. 62).

Dass die Emulsionen der Präzipitate nach ihrer Koktion Filtrate liefern, welche mit homologen Antiseren Präzipitate bilden, ist ohne Zweifel auf die wegen der Herabsetzung oder Vernichtung der Avidität der Antikörper durch Siedehitze zustande gekommene Befreiung der Präzipitinogene zurückzuführen. Fig. 5 veranschaulicht den Einfluss der Zeitdauer der Koktion auf die

Grösse der Präzipitatmengen. Es kamen dabei die Zahlen aus den Tabellen 55, 57, 59 und 62 zur graphischen Darstellung.

Aus dieser Darstellung geht ganz deutlich hervor, dass die Präzipitate nach einer **30 Minuten** lang dauernden Koktion Filtrate abgaben, welche mit homologen Antiseren maximale Präzipitatmengen erzeugten.

Betrachtet man die Kurven genauer, so fällt noch folgendes auf: 1. In der ersten, 5 Minuten dauernden Koktion stiegen die Präzipitatmengen rasch an, um dann bei der weiteren Erhitzung nur mehr langsam zuzunehmen. 2. Bei der über 30 Minuten bis 60 Minuten fortgesetzten Koktion blieben die Maximalwerte mit einer Ausnahme fast konstant; nur bei dem Meningo-Präzipitat machte sich nämlich eine Abnahme bemerkbar.

Die obige Tatsache kann nicht anders gedeutet werden, als dass die im Präzipitat konzentrierten Antikörper bis zum Ende der 30 Minuten dauernden Koktion allmählich ihre Fähigkeit, die Präzipitinogene zu binden, einbüssten, sodass letztere nach dieser Zeitdauer der Koktion vom Präzipitat abgespalten und in Lösung übergegangen waren.

In analoger Weise wie bei der Extraktion der Präzipitinogene aus den Bakterienleibern durch die Koktion müssen die Resultate auch hier von der Koktostabilität der antigenen Substanzen, der Dichte der Emulsion und der Dauer der Koktion abhängig sein.

D. Diskussion.

1. Ueber die Abspaltung der Antikörper.

Wir haben unsere Auffassung dahin präzisiert, dass Antikörper (Präzipitine) von Präzipitaten teilweise abgespalten werden, sobald die letzteren in einem indifferenten Medium suspendiert werden; daher kann es kein *absolut gesättigtes* Präzipitat geben. Die Abspaltung der Präzipitine ist eine intensivere, wenn die Aussenflüssigkeit kein indifferentes, sondern ein mit Präzipitinogenen beladenes Medium darstellt; es kann hierbei vorkommen, dass die im Medium obwaltende Antigenwirkung zu einer vollständigen Abspaltung der Präzipitine, d. h. bis zu einer völligen Auflösung des Präzipitats führt (Fig. 4, i). Es ist dieses Verhalten

nach unserer Ansicht auf das Bestreben der Reaktionssubstanzen, jeweilen wieder in einen Gleichgewichtszustand zu gelangen, zurückzuführen. Im Folgenden wollen wir nun auf die Beobachtungen früherer Autoren in Bezug auf die Abspaltung der Antikörper eintreten, um zu sehen, inwieweit ihre Befunde mit unserer Auffassung in Einklang gebracht werden hönnen und in welcher Beziehung die Präzipitine zu den anderen Antikörpern stehen.

a) Die Abspaltung der Agglutinine.

LANDSTEINER, EISENBERG u. a. konstatierten, dass die mit agglutinierten Bakterien vermischten, gleichnamigen Bakterien sofort agglutiniert werden, wenn ihnen auch keine Agglutinine mehr von neuem zugesetzt werden. Daher kamen sie zum Schlusse, dass die Agglutinine sich im Ueberschuss mit Bakterien verbinden können, um dann bei Zusatz frischer, unbeladener Bakterien auf diese übergehen und sie so ebenfalls zur Agglutination zu veranlassen. EISENBERG u. VOLK (1902) haben auch nachgewiesen, dass die mit Agglutinin *übersättigten* Bakterien an agglutininfreie oder -arme Medien einen Teil des Agglutinins abgeben, d. h. dass die agglutininreiche Verbindung leicht «dissoziabel» ist. Dieses sogenannte «*abgeblutete Agglutinin*» konnte mehrere Male hintereinander gewonnen werden, wenn jedes Mal nur die Flüssigkeit erneuert wurde; zur Abspaltung des Agglutinins genügte einfach die Erneuerung des Mediums, welches kein Agglutinin enthielt.

Bereits vor den soeben genannten Autoren versuchten HAHN u. TROMMSDORFF (1900), die verankerten Bakterienagglutinine dadurch wieder zu gewinnen, dass sie die beladenen Bakterien mit schwach alkalischen und schwach sauren Lösungen behandelten. LANDSTEINER (1902) fand sodann, dass Kochsalzlösungen, welche zum Waschen der mit Agglutinin beladenen Blutkörperchen gebraucht waren, meist geringe Mengen von Agglutinin enthielten. Er stellte ferner fest, dass die Zerlegung der aus Zellen und agglutinierenden Substanzen bestehenden Verbindung auch bei Zimmertemperatur vor sich geht, aber in bedeutend geringerem Masse als bei höheren Temperaturen.

LANDSTEINER und seine Mitarbeiter isolierten dann Hämagglutinine von einigen stark hämagglutinierenden, inaktivierten

Rinderseren durch halbstündiges Digerieren der damit beladenen Pferdeblutkörperchen bei 48°—50° C.

Ferner digerierten LANDSTEINER u. JAGIČ (1903) Gänseblutkörperchen, welche mit Normalrinderserum behandelt waren, in Kochsalzlösung bei 55° C und fanden, dass dann die Agglutinine aus den Blutkörperchen in die Lösung übergingen. Die so hergestellte künstliche Agglutininlösung enthielt gegenüber dem Normalserum sehr wenig Eiweiss (33 : 1) und trotzdem agglutinierte sie Gänseblutkörperchen bis zur Verdünnung 1 : 20. Auf ähnliche Weise sollen diese Autoren Agglutinine gegen Typhusbazillen zuerst vom Normalserum gesammelt und dann in Kochsalzlösung übergeführt haben.[1] Auch bekam P. TH. MÜLLER (1908) eine agglutinierende Flüssigkeit dadurch, dass er mit Antikörpern beladene Typhusbazillen 15 Minuten lang bei 60° C behandelte.

Bei der Abspaltung der Agglutinine durch hohe Temperaturen stellten LANDSTEINER u. REICH (1905) fest, dass das Agglutinin wieder aus der Lösung absorbiert wird, sobald die in der Wärme im Gleichgewicht stehende Lösung abgekühlt wird.

Es wäre sowohl interessant als auch wichtig, zu untersuchen, ob künstlich hergestellte Agglutininlösungen auch andere immunisatorische Phänomene zeigen würden. Nach LANDSTEINER u. JAGIČ wirkten solche Lösungen zugleich auch bakterizid. LANDSTEINER u. PRAŠEK (1911) stellten sodann bei ihren gereinigten Agglutininlösungen (RA. II) fest, dass « *Agglutinin eine präzipitable Substanz ist* » — ein Befund, der auf die Eiweissnatur der Agglutinine zurückzuführen ist.

b) Die Abspaltung der lytischen Ambozeptoren.

PFEIFFER u. FRIEDBERGER (1903) zeigten, dass wenn eine bestimmte Menge von zuvor mit Antikörpern (dem bakteriolytischen Ambozeptor) beladenen Choleravibrionen in die Bauchhöhle von Meerschweinchen gebracht und hier in Kügelchen umgewandelt worden sind, dann ein ziemlich grosses Quantum ohne Vorbehandlung mit Antikörpern nachträglich injizierter Vibrionen gleich wie die sensibilisierten wieder in Kügelchen umgewandelt wird.

---

[1]) Derartige Agglutinine können nicht mit den immunisatorisch entstandenen identifiziert werden. Sie sind eher als « Antikörper im weiteren Sinne des Wortes » (S. 68) zu verstehen. Hierzu vergleiche man unsere Ansicht über die « antagonistisch bindenden Substanzen » in Normalgewebesäften (S. 71).

Sie schliessen daraus, dass die Antikörper «*nach der stattgefundenen Bakteriolyse*» (Kügelchenbildung) gleich wie die Fermente wieder frei werden, um weiter auf frisch zugesetzte Bakterien zu wirken. Nach dieser Anschauung wäre somit die erste Bakteriolyse eine notwendige Bedingung für die zweite. Dass dem allein in Wirklichkeit nicht so ist, geht bereits aus den Untersuchungen von EISENBERG u. VOLK hervor, die gezeigt haben, dass sich die Antikörper im Ueberschuss mit Bakterien verbinden und dann bei Zusatz frischer Zellen wieder von ersteren abspalten können, um auf die letzteren überzugehen. Und zwar ist dieser Vorgang vollkommener vor Eintreten der zytolytischen Erscheinungen, als nachher, wie aus den Befunden von BORDET (1900) hervorgeht (s. unten).

BAIL und seinen Mitarbeitern gelang die Herstellung von sog. «*künstlichem Immunserum*» mit bakteriolytischem Vermögen. (BAIL u. TSUDA 1909, BAIL u. ROTKY 1913 und ROTKY 1913). Sie behandelten nämlich Choleravibrionen mit normalem Rinderserum und liessen die gebundenen Antikörper in einem anderen Medium, wie Kochsalzlösung oder normalem Meerschweinchenserum, sich abspalten. Die Abspaltung der Antikörper soll nach ihnen am vollständigsten durch eine 1-stündige Digestion sensibilisierter Vibrionen bei 40 °—42 ° C erreicht werden, nach MATSUI (1914) dagegen bei 20 °—48 ° C. Dabei machten sie jedoch von der Absättigung antigener Zellen mit Antikörpern keinen Gebrauch, wodurch ja der Antikörper in grösserer Menge dissoziert wird, als ohne dieselbe. Ferner konnten die genannten Autoren von spezifischen Präzipitaten spezifische, lytische Ambozeptoren abspalten.

MORGENROTH (1903) wies die Abgabe eines Teiles der gebundenen hämolytischen Ambozeptoren von den damit beladenen roten Blutkörperchen an die unbeladenen Blutzellen mittels des 1-stündigen Kontaktes bei 40 ° C nach, ein Vorgang, welcher zwar auch bei 0 ° C, jedoch erheblich langsamer vor sich ging. Damals war jedoch der Sachverhalt noch nicht dahin präzisiert, dass stark mit Antikörper beladene Antigen-Antikörperverbindungen im antikörperfreien oder -ärmeren Medium einen Teil ihrer Antikörper abgeben, um so mehr, wenn dasselbe die entsprechenden Antigene enthält. Ferner stellte er fest, dass das sofortige «*Ueberspringen*» eines Teiles des gebundenen Ambozeptors zu

den ungebundenen Blutkörperchen so lange besteht, als die Hämolyse noch nicht eingetreten ist. Wenn man nämlich mit dem Komplementzusatz 60 Minuten, also bis zu einer Zeit, in welcher schon eine genügende Menge von Ambozeptor übergetreten ist, wartet, dann erfolgt die komplette Hämolyse. Es ist dies eine Bestätigung der Angabe von BORDET (1900), dass die zweite Hälfte der in einer bestimmten Dosis hämolytischen Serums gerade auflösbaren Menge von Blutkörperchen nach der vorher darin stattgefundenen Hämolyse der ersten Hälfte von ihr nicht mehr vollständig aufgelöst wird. Nach der Hämolyse scheint also der Ambozeptor schwer zu den frischen, unbeladenen Blutkörperchen überzugehen.

Um eine derartige Hemmungserscheinung zu erklären, genügt die Annahme allein nicht, dass die antigenen Substanzen einen Ueberschuss homologer Antikörper binden können. Denn trotz dieser Annahme bleibt noch nicht beantwortet, warum der im Ueberschuss gebundene Antikörperteil **vor** der Hämolyse, aber nicht mehr **nach** derselben abgespalten wird. Sehr wahrscheinlich gehen bei der Hämolyse mehr antigene Substanzen aus den Blutzellen in die Lösung über, als ohne dieselbe, wodurch auch derjenige Teil der Antikörper mehr oder weniger verbraucht wird, welcher sonst für die Auflösung der zweiten Hälfte hinreichte.

Dabei muss allerdings vorausgesetzt werden, dass die Bindungsfähigkeiten der Antikörper mit den korpuskulären Antigenen (d. h. Zellen) bedeutend schwächer sind, als mit den gelösten antigenen Substanzen,[1] **so dass sich also der Antikörper in erster Linie mit den gelösten Antigenen verbindet,** — eine Auffassung, die mit der Feststellung, dass die Antikörper den zelligen Elementen die antigenen Substanzen entziehen, um sodann ausserhalb der Zellen sich mit ihnen zu verbinden, in vollem Einklang steht (S. 53—55).

Die von NEISSER u. SHIGA beobachtete Agglutinationshemmung durch Zusatz von Kulturfiltraten und die von LONDON[2] angegebene Hemmung der Spermatolyse (Spermatozidie) durch Zusatz von Spermaextrakten können auch durch diese Auffassung erklärt werden, ebenfalls das NEISSER-WECHSBERG'sche Phänomen: die Hemmung der Bakterizidie im Ueberschuss des Antikörpers, wobei der Antikörper erstens das Austreten der antigenen Sub-

---

[1] Vergl. die Fussnote auf S. 36.
[2] Zitiert nach EISENBERG (1903).

stanzen aus den Bakterienleibern, zweitens die extrazelluläre Bindung derselben und drittens die dadurch herbeigeführte Komplementablenkung bewirkt.[1]

BAIL u. ROTKY (1913) sollen durch Digestion der mit normalem, aktivem Meerschweinchenserum sensibilisierten Pferde- oder Meerschweinchenblutkörperchen spezifisch hämolytisch wirkende Flüssigkeiten erhalten haben. Zu diesem Befunde möchten wir auf die Bemerkung von LANDSTEINER aufmerksam machen, die lautet: «*Zum Nachweis der abgespaltenen zytolitischen Ambozeptoren sind solche Versuche, wobei aktives Serum als Komplement hinzugesetzt werden muss, wenig stichhaltig, weil bei solchen Versuchen ausser dem hitzebeständigen (bei 56° C ½ St.) Anteil der Serumwirkung auch noch die mit den spezifischen Immunkörpern in keiner Weise erkannten Beziehung stehenden labilen Anteile das Ergebnis beeinflussen*», einer Auffassung, der wir ebenfalls beipflichten.

c) Die „Abspaltung" der Präzipitine.

Bisher wurden keine Antikörper als Präzipitine abgespalten. LANDSTEINER u. JAGIČ (Münchn. med. Woch. 1903, Nr. 18, S. 764 ff) vermischten Rinderserum mit einem präzipitierenden Antirinder-Kaninchenserum und erhitzten die dadurch entstandenen Präzipitate in Kochsalzlösung auf 50° C. Die so gewonnene Lösung erzeugte dann mit dem Antirinder-Kaninchenserum beträchtliche Mengen Präzipitat, was natürlich die Abspaltung des Rinderserums (des Präzipitinogens), aber nicht die des Präzipitins, wie die Autoren deuteten, beweist. Es ist sehr wahrscheinlich, dass dabei auch der Antikörper (Präzipitin, i. e. Kaninchenserum in diesem Falle) abgespalten ist, der jedoch als **Präzipitin** nicht nachgewiesen werden kann.

Im allgemeinen dürfte daher die Annahme berechtigt sein, dass die Präzipitine so gut wie die anderen Antikörper auch von den Präzipitaten — Antigen-Antikörperverbindungen — abgespalten werden, jedoch nicht etwa in dem Masse, dass sie sich dann durch die Präzipitation nachweisen lassen; denn dazu ist eine grössere Menge Präzipitin notwendig. Dass die Präzipitine tat-

[1] SORMANI (1916) versuchte dieses Phänomen mittels des „*Phänomens der spezifischen Sprödigkeit*" zu erklären, einer Ansicht, der wir nicht beizustimmen vermögen (vergleiche das Wesen der Präzipitation, I. Teil, VII. Abschnitt, 3. Diskussion).

sächlich abgespalten werden, ist bloss indirekt nachweisbar: einerseits durch die Abnahme der Menge des Präzipitats beim Waschen, andererseits durch die Zunahme der Menge des Präzipitats bei seiner Vermengung mit Antiserum allein.

Ob der im Präzipitat enthaltene Antikörper, das Präzipitin, im Ueberschuss des homologen Antikörpers, des Antiserums, vom Präzipitat abgespalten — also dissoziert — wird, d. h. in Lösung geht, ist bisher nicht beobachtet worden (vgl. S. 81).

2. Ueber die „Abspaltung“ der antigenen Substanzen.

CALMETTE (1894, 1897) erhitzte eine neutrale Mischung von Cobragift und Antitoxin 10 Minuten lang auf 68° C und fand, dass dieselbe alsdann wieder giftig wirkte. Auch MORGENROTH (1905) zeigte, dass von einem neutralen, 7 Tage alten Gemisch von Cobralysin und Antigift durch Salzsäurezusatz die hämolytische Wirkung des Giftes wieder erlangt wurde. Durch Ansäuerung mit Salzsäure und Siedehitze während $^1/_2$ Stunde erhielt er die stärksten hämolytischen Reaktionen. WASSERMANN (1896) konstatierte auch die «*Regeneration*» der antigenen Wirkung, nach dem Kochen seiner Pyocyaneusgift-Antiserummischung. Die Beobachtung von KRAUS u. DOERR über Dysenteriegift-Antiserummischung, und diejenigen HOROWITZ über Choleragift-Antiserummischung, wonach die Toxizität nach dem Kochen «*regeneriert*» wurde, gehören alle hierher, jedoch unter dem Vorbehalt, dass eine neutrale Toxin-Antitoxinmischung im Tierkörper auch ohne Koktion unter Umständen toxisch wirken kann, wie dies z. B. BUCHNER, DREYER u. MADSEN etc. gezeigt haben (siehe S. 32).

Ueber diesbezügliche Beobachtungen bei Präzipitaten berichteten P. TH. MÜLLER (1902), CALMETTE u. MASSOL (1909). Es gelang dem ersteren, das Kasein durch Kochen aus dem Laktopräzipitat wieder zu gewinnen, wobei er allerdings die spontane Zerlegung des Präzipitats in seine Komponenten nicht ausschloss, welche, wie unsere Untersuchungen ergeben haben, bei den Präzipitaten ungiftiger Eiweisskörper bedeutend ausgeprägter vorkommt, als bei denjenigen mit bakteriellen Substanzen. CALMETTE u. MASSOL erhitzten eine angesäuerte Emulsion der Präzipitate des Cobragiftes auf 72° C und fanden eine gewisse «*Regeneration*» des Toxins.

Die Ergebnisse dieser Autoren stehen somit im Einklange mit denen unserer vorerwähnten Untersuchungen über die durch die Koktion herbeigeführte vollständige Isolierung bakterieller Präzipitinogene aus den Präzipitaten, die unter der Ausschliessung spontaner Dissoziation der Präzipitate in vitro sowohl qualitativ als auch quantitativ nachgewiesen wurde.

3. Ueber die sogenannte Koktostabilität und Fäulnisfestigkeit der Antigen-Antikörperverbindungen.

In früheren Zeiten hat man versucht, jedes serologisches Phänomen nach der Seitenkettentheorie zu erklären. So sprach sich z. B. FRIEDBERGER dahin aus, dass «*die Widerstandsfähigkeit der Präzipitate gegenüber der Fäulnis darauf beruhe, dass diejenige Gruppe des Eiweisskomplexes, in welche das von den Bakterien erzeugte, die stinkende Fäulnis bewirkende fermentative Agens für gewöhnlich eingreift, von dem Präzipitin besetzt ist*». Angesichts seines Befundes, dass gekochte Präzipitate auch die gleiche Fäulnisresistenz zeigten, ging der Autor weiter zur der Ansicht über, dass «*der einmal an das Antigen gebundene Antikörper in Bezug auf seine Thermoresistenz sich ganz anders verhalte, als der frei im Serum befindliche, weil uns bekannt ist, dass beim Erhitzen auf Siedetemperatur das Präzipitin eines Antieiweisserums vollständig zerstört wird*».

Ueber die Koktostabilität der Präzipitate, die also Antigen-Antikörperverbindungen sind, hat man bis jetzt keinen direkten Nachweis erbracht. Ausgehend von dem zwischen Agglutinin, Präzipitin und den homologen Antigenen bestehenden Parallelismus stellten nun FRIEDBERGER u. PINCZOWER, um die Koktostabilität der Bakterienleiber-Agglutininverbindung zu prüfen, Versuche mit den mit Agglutinin «*vollständig*» beladenen Typhusbazillen an; der gleichen Versuchsanordnung bediente sich ebenfalls KUMAGAI (1912). Nach ihnen scheint die Koktostabilität dieser Agglutininverbindung selbst nach $^1/_4$-stündiger Koktion eine fast absolute zu sein.

Dagegen zeigte BESSAU (1911), dass 1. «*durch die Erhitzung die sensibilisierte Bakteriensubstanz ihre antikörperbindenden Eigenschaften zurückgewinnt*» und dass 2. «*bis zur Ausschaltung der*

antigenen Qualität beladene Choleravibrionen[1] *nach dem Kochen wieder imstande sind, Antikörper zu erzeugen*». Seine Befunde deutete BESSAU in dem Sinne, dass **Antigen-Antikörperverbindungen nicht koktostabil** sind, sondern durch die Erhitzung in ihre Komponenten gespalten werden. KUMAGAI bemerkte 1912 dagegen folgendes: «*Wenn andererseits die stark beladenen Antigene nach dem Erhitzen ihre antikörperbildende Qualität wieder gewinnen, so lässt sich das dadurch erklären, dass nur die komplementophile Gruppe durch die Erhitzung zerstört worden ist. Dann kann innerhalb des Organismus der rapide Abbau der beladenen Antigene nicht stattfinden, und diese vermögen, unverändert im Sinne von R. PFEIFFER als spezifischer Reiz wirkend, eine spezifische Antikörpersekretion hervorzurufen*».[2] Die Streitfrage, ob eine

---

[1] «*Bis zur Ausschaltung der antigenen Qualität beladene Choleravibrionen*» kann es nach unseren Ausführungen nicht geben, indem ja der Sättigungspunkt, wie EISENBERG auch 1903 bemerkte, vom Mischungsverhältnisse der beiden Reaktionssubstanzen abhängt, mit anderen Worten, indem die Dissoziation der Antigen-Antikörperverbindungen in einem indifferenten Medium einen fortschreitenden Prozess darstellt. Trotzdem gehen wir mit BESSAU'S Schlussfolgerung einig, da sich ergeben hat, dass die antigene Fähigkeit einer Antigen-Antikörperverbindung durch das Kochen ganz beträchtlich erhöht wird.

[2] KUMAGAI setzt dabei voraus, dass eine Ambozepter-Antigenverbindung, deren komplementophile Gruppe durch die Erhitzung zerstört worden ist, imstande sei, Antikörper zu erzeugen. Nach dieser Hypothese gibt er also zu, dass eine «*verstopfte*» Antigen-Antikörperverbindung im Tierkörper Antikörper auszulösen vermag, was er mit v. DUNGERN u. a. früher in Abrede gestellt hatte.

Für seine Folgerung bedarf KUMAGAI noch der weiteren Hülfshypothese, dass eine Antigen-Antikörperverbindung vom Komplement zerstört wird in dem Sinne, dass dabei auch das Antigen der Vernichtung anheimfällt. Diese Annahme erscheint uns aber sehr unwahrscheinlich, da KRETZ (1902) das gegenteilige Verhalten feststellte, wonach «*überempfindliche Tiere*» nach der Injektion von neutralen Toxin-Antitoxinmischungen («*Glattwertmengen*») sich eher zur Antikörperbildung geeignet erwiesen, als die normalen.

Ausserdem ist die Ansicht, dass **eine antigene Substanz im Organismus Antikörper auslösen müsse** oder umgekehrt, dass **von dem Ausbleiben der Antikörperbildung die antigene Qualität der einverleibten Stoffe zu negieren sei**, nicht richtig, denn mit Antikörper gepaarte antigene Substanzen verleihen dem Organismus eine beträchtliche Immunität, ohne dabei Antikörper im Serum hervorzurufen, was z. B. durch v. EISLER u. LŒWENSTEIN (1915) eindeutig nachgewiesen worden ist. Die Antikörperbildung ist keine notwendige Folge der einverleibten Antigene. Hierüber vergleiche die Diskussion über die Antikörperbildung (II. Teil, XII. Abschnitt, 8. Diskussion).

Antigen-Antikörperverbindung kokostabil ist oder nicht, scheint somit nicht einwandsfrei geklärt zu sein.

Durch unsere vorerwähnten Untersuchungen über die «Abspaltung der Präzipitinogene aus den Präzipitaten» (Fig. 5, S. 83) infolge der Koktion haben wir **den direkten Nachweis** erbracht, dass die Antigen-Antikörperverbindung (Präzipitat) durch die Siedehitze gespalten werden kann. Es kann also von einer «*Koktostabilität der Antigen-Antikörperverbindungen*» im Sinne FRIŁDBERGER's nicht die Rede sein! Ausserdem liegen noch Untersuchungen von verschiedenen früheren Autoren vor, wonach Toxine aus ihren neutralen Verbindungen (mit Antitoxinen) mittels der Erhitzung wiedergewonnen werden können (l. c. CALMETTE, WASSERMANN u. a. m.). Auch abgesehen davon sind die Antigen-Antikörperverbindungen, wie oben erwähnt, überhaupt keine festen, sondern schon ohne Erhitzung sehr leicht dissoziabel, und zwar in Bezug auf die Abspaltung der Antikörper (besonders sei an die Arbeit von PFEIFFER u. FRIEDBERGER: Weitere Beiträge zur Theorie der bakteriolytischen Immunität, Zentralbl. f. Bakt. orig. 1903, Bd. 34, S. 79, erinnert), sodass eigentlich von einer «*Verstopfung*» oder «*Besetzung*» der Antigengruppen durch Antikörper gar keine Rede sein darf (vgl. die Bindungsverhältnisse der beiden Reaktionssubstanzen).

Die Löslichkeit der sowohl in Bakterienleibern als auch in Präzipitaten enthaltenen antigenen Substanzen hängt von der Art derselben, der Menge des Mediums, der Wirksamkeit der im Medium enthaltenen Antikörper etc. ab, — Momente, die bei der Untersuchung der Koktostabilität einer Antigen-Antikörperverbindung berücksichtigt werden müssen (vergl. unsere Bemerkung über die diesbezügliche Versuchsanordnung FRIEDBERGER's, Seite 58).

Die Tatsache, dass die Präzipitinogene mit der Verlängerung der Koktionsdauer bis zu einem gewissen Grade immer mehr von den Präzipitaten abgespalten werden, spricht dafür, dass die Antikörper mehr oder weniger hitzebeständig sind und ihre bindende Eigenschaft durch die Erhitzung nur allmählich verlieren. Dafür sprechen auch die Befunde von NICOLLE u. JOUAN (1910), dass Tetanusantitoxine trotz der Erhitzung auf 100° C während 5—25 Minuten zwar abeschwächt wurden, aber doch noch ihre spezifischen Eigenschaften beibehielten.

Nach unserer Auffassung erträgt eben der gebundene und somit gegenüber dem nicht gebundenen viel konzentriertere Antikörper in wesentlich höherem Grade die Erhitzung, als der freie, nicht gebundene, indem es sich bei diesen Vorgängen wohl kaum anders verhalten kann, als bei konzentrierten und weniger konzentrierten Eiweisslösungen, bei welchen im ersteren Falle die gleiche Erhitzung in viel geringerem Masse schädigend einwirkt.

Was die Widerstandsfähigkeit der Antigen-Antikörperverbindungen (Präzipitate) gegenüber der Fäulnis anbelangt, so stellte es sich heraus, dass dieselbe je nach der Art der Präzipitate[1] sehr verschieden ist. Von einer «*Fäulnisfestigkeit der Antigen-Antikörperverbindung (des Präzipitats)*» kann natürlich nicht die Rede sein.

4. Ueber die Isolierung von Reaktionssubstanzen aus den Präzipitaten.

Die Gewinnung von Reaktionssubstanzen aus den **Präzipitaten** ist bisher wenig vorgenommen worden. Einzig BAIL u. TSUDA (1909) haben bisher versucht, Agglutinine und lytische Ambozeptoren von Präzipitaten zu trennen. Sie schreiben darüber folgendes: «*Es unterliegt keinem Zweifel, dass man auch mit Präzipitaten eine Abspaltung von bakteriziden Immunkörpern erzielen, also mit ihnen Tiere vor vielfach tötlichen Mengen von Choleravibrionen schützen kann. Was sich mit sensibilisierten Vibrionen erreichen lässt, gelingt auch mit Präzipitaten, und zwar im ganzen in analoger Weise*» (l. c. S. 568).

Auch die Möglichkeit einer Abspaltung der präzipitatorischen Antikörper aus den Präzipitaten ist nicht zu bezweifeln. Da jedoch zum Zustandekommen der Präzipitation nicht nur der absolute Gehalt, sondern auch eine gewisse Konzentration (Wertigkeit) der Antikörper erforderlich ist, so kommt die Präzipitation durch abgespaltene Präzipitine schwer — vielleicht auch gar nicht — zum Vorschein, weil die Abspaltung eventuell eine sehr geringe ist. Hingegen lässt sich die Eiweissnatur der abgegespaltenen Präzipitine mittels Antieiweisssseren konstatieren, wie dies mehrfach von LANDSTEINER festgestellt worden ist. Ob nicht eine Abspaltung verschiedener antigener Substanzen aus den Präzipitaten mit der Zeit gelingen wird, bleibt abzuwarten.

[1] **Und wohl auch je nach dem Fäulnisprozess (Art der dabei beteiligten Mikroorganismen).**

5. Ueber den Zeitfaktor bei der Wiedergewinnung der Reaktionssubstanzen aus ihren Verbindungen.

Nach EISENBERG, KNORR, MADSEN, DÖNITZ, KRAUS u. LIPSCHÜTZ, LEUCHS, MYERS etc. ist sowohl die Reversibilität als auch die Festigung der Antigen-Antikörperverbindungen vom **Zeitfaktor** abhängig, sodass mit dem Ablauf der Zeit die Zerlegung der Verbindungen in ihre Komponenten überhaupt unmöglich wird. Ob diese Tatsache dafür spricht, dass «*die Avidität der Gewebsrezeptoren unter dem Einfluss der Vergiftung eine sukzessiv zunehmende Steigerung erfährt, die von einer gewissen Höhe ab die Antitoxinheilung unmöglich macht*» (EHRLICH, Gesammelte Arbeiten zur Immunitätsforschung, *Berlin*, 1904, S. 738), wissen wir noch nicht.

Im Lichte der Koktopräzipitinogene dürfte die Prüfung von Interesse sein, ob die in einer bestimmten Menge des frisch entstandenen Präzipitats enthaltene Präzipitinogenmenge mit der Zeit verringert wird, d. h. ob die antigenen Substanzen in Präzipitaten allmählich vernichtet werden können. Wenn es der Fall sein sollte, so müsste man bei Verwendung der sensibilisierten Vakzine oder der spezifischen Präzipitate zu therapeutischen und prophylaktischen Zwecken dementsprechend gewisse Massnahmen treffen, was die Lösung der oben aufgeworfenen Frage sehr wichtig erscheinen lässt.

6. Ueber das Verhalten der Präzipitate und des Alexins (BORDET) oder des thermolabilen Komplements (EHRLICH).

Dass eine Antigen-Antikörperverbindung mit Begierde das Alexin oder Komplement bindet, geht aus den Untersuchungen von BORDET u. GENGOU (1905) über «*l'existence de substances sensibilisatrices dans la plupart des sérums antimicrobiens*», sowie von MORESCHI (1905) über die «*Antikomplemente*» deutlich hervor.

MORESCHI (Berl. kl. Woch. 1905, Nr. 37) konnte nämlich keine Hämolyse konstatieren, wenn «Ambozeptor», «Komplement» und «Antikomplement» zunächst eine Zeit lang aufeinander gewirkt hatten und dann nachträglieh «Erythrozyten» damit vermischt wurden, während andererseits die Benutzung von «sensibilisierten Erythrozyten» mit «Komplement» und «Antikomplement» die

Hämolyse zur Folge hat. Dieser Befund spricht somit dafür, dass die komplementbindende Eigenschaft «sensibilisierten Erythrozyten» **stärker** ist, als diejenige des «Antikomplements». Da nun das Verhalten des Komplements zu dem Antikomplement das einer gewöhnlichen Antigen-Antikörperbindung ist, so muss aus der obigen Tatsache abgeleitet werden, dass die Avidität des Komplements für eine bereits «perfekte» Antigen-Antikörperbindung (im vorliegenden Falle «die sensibilisierten Erythrozyten») grösser ist, als für seinen eigenen noch «ungebundenen» Antikörper, — das Antikomplement.

Anschliessend an die obige Auffassung, erhebt sich nun die Frage, was für eine Antigen-Antikörperverbindung das Komplement am stärksten, bezw. am schwächsten binden würde: eine sensibilisierte Bakterienzelle oder Blutzelle oder eine Toxin-Antitoxinverbindung oder ein Präzipitat oder endlich eine Präzipitinogen-Präzipitinverbindung ohne Präzipitatbildung. [1]

Diese Frage ist noch nicht zur Genüge beantwortet. Nach den Untersuchungen von EHRLICH, MORGENROTH, LIEFMANN, NEUFELD u. HÆNDEL etc. absorbieren die «Präzipitate» selbst bei 0 ° C das Komplement, was bei sensibilisierten Erythrozyten im allgemeinen nicht der Fall ist. Es darf daher — auch gestützt auf die bereits an anderen Stellen gemachten Hinweise (S. 36, 54 und 88) — wohl angenommen werden, dass die komplementbindende Eigenschaft «*sensibilisierter Erythrozyten*» gegenüber den anderweitigen Antigen-Antikörperverbindungen am schwächsten ist, — eine notwendige, aber bis jetzt gar nicht gewürdigte Bedingung für den positiven Ausfall des «*Komplementablenkungsversuches*». Unseres Erachtens ist die Bindung des Antikörpers, resp. des Alexins mit zelligen Antigenen schwächer als mit gelösten, und die mit giftigen Antigenen (Bakterien, bezw. Toxinen) stärker als mit ungiftigen (Erythrozyten, Seren, Eiereiweiss etc.).

Nach FRIEDBERGER u. HARTOCH, DŒRR u. RUSS, DŒRR u. MOLDOVAN etc. erleiden die meisten Versuchstiere einen star-

---

[1] Eine Präzipitinogen-Präzipitinverbindung ohne Präzipitatbildung existiert, wie unten auseinandergesetzt werden wird, ausserhalb der 4 Bindungsphasen der Reaktionssubstanzen (I. Teil, VII. Abschnitt).

ken «*Komplementschwund*», wenn ihnen Präzipitate intravenös injiziert werden. Auch wurde bestätigt, dass das Präzipitat unter Einwirkung des Komplements ein Gift (Anaphylatoxin) bildet, welches beim Meerschweinchen alle Symptome und pathologisch-anatomischen Veränderungen der typischen Anaphylaxie hervorruft (FRIEDBERGER u. seine Mitarbeiter).

Andererseits konstatierte SPÄT (1910), dass die Dissoziation der Antikörper von der Bakterienleib-Antikörperverbindung am grössten ist, «*wenn die Sensibilisierung der Bakterien mit inaktivem Serum erfolgt*», also wenn das Komplement dabei ausgeschaltet war.

Nach dem oben Zitierten scheint der Zutritt des Komplements zu den Antigen-Antikörperverbindungen — seien sie Präzipitate oder sensibilisierte Bakterien — erstens die Verbindung fester zu machen (sodass die Dissoziation der Antikörper schwieriger wird) und zweitens die Zersetzung der gebundenen antigenen Substanzen zu bedingen. Dies legt den Gedanken nahe, zu untersuchen, ob das Präzipitat nach der Einwirkung des Komplements seine Antigenkomponente schwerer oder überhaupt weniger davon abgibt, als sonst, oder mit anderen Worten, ob das im Präzipitat enthaltene Antigen nicht bei der Einwirkung des Komplements entweder fester mit dem Antikörper verbunden oder schneller und vollständiger vernichtet werde, als ohne Mitwirkung des letzteren. Sollte es der Fall sein und namentlich bei dem Vernichtungsprozesse giftige (intermediäre) Spaltungsprodukte entstehen, wie FRIEDBERGER nachgewiesen hat, dann erscheint uns die Tatsache des «*Komplementschwundes*» bei der Einverleibung des Präzipitats oder die der Abnahme des Komplementgehaltes bei verschiedenen Infektionskrankheiten für die Verhütung der Anaphylaxie sehr zweckentsprechend, denn sonst würden die giftigen Spaltungsprodukte der antigenen Substanzen rasch zum Vorschein kommen und die Anaphylaxie hervorrufen.[1]

Zur Beantwortung der oben aufgeworfenen Frage dürfte die Anwendung der Koktopräzipitinogene gute Dienste leisten. Man lässt nämlich auf Präzipitat resp. sensibilisierte Bakterienleiber das Komplement für eine gewisse Dauer einwirken und nachher gewinnt man davon die Koktopräzipitinogene, um ihre Wirksamkeit

[1] Hierzu vergleiche man auch das Wesen der Anaphylaxie, II. Teil, XI. Abschnitt, 8. Diskussion.

mit den aus nicht vorbehandelten Antigen-Antikörperverbindungen abgespaltenen zu vergleichen.

NB. EHRLICH u. MORGENROTH nahmen ein thermolabiles und -stabiles Komplement an (Berl. kl. Woch., 1899, Nr. 22, S. 481 ff.). Unter den thermolabilen Komplementen unterscheidet die EHRLICH'sche Schule noch dominante und nicht dominante Komplemente. Nach EHRLICH, SACHS, MARSHALL etc. kann es von Fall zu Fall ein anderes Komplement geben. Sie halten demnach das Komplement für keine einheitliche Substanz, eine Auffassung, der wir uns im Hinblick auf das übereinstimmende Verhalten desselben im Reaktionsverlaufe, ferner die Möglichkeit seiner genauen Dosierung für die bestimmte Reaktion etc. nicht anschliessen können. Wir möchten vielmehr im Gegensatze hierzu uns zu der Ansicht von BORDET bekennen, der das Komplement als etwas einheitliches auffasst. Demzufolge halten wir auch die Bezeichnung «*Alexin*» an Stelle von «*Komplement*» als zweckentsprechender.

7. Ueber die serologische Methode zur Reindarstellung antigener Substanzen.

Es wurde vielfach versucht, die antigenen Substanzen in reiner Form darzustellen. So hat z. B. R. RAPP unter der Leitung von BUCHNER (1893) Tetanusbouillon durch Zusatz von Natriumammoniumsulfatlösung ausgefällt und daraus ein trockenes Pulver dargestellt, welches das Tetanusgift in äusserst wirksamem Zustande enthielt. THÖNI u. THAYSEN stellten aus verschiedenen Getreidearten durch Ausfällung mit Ammonsulfat verschiedene Eiweissfraktionen her, mit denen sie dann auch verschiedene Antikörper erhielten. Diese Methode stellt somit die Fällung und Konzentrierung der Eiweisskörper aus ihrer Lösung dar, wie sie von BRIEGER u. EHRLICH (1893), WASSERMANN, EHRLICH u. WASSERMANN (1894) etc. auch für die Konzentration der Antitoxine aus Milch oder Serum immunisierter Tiere angewendet wurde; sie ist nicht eine Reindarstellungsmethode der Antigene oder Antikörper.

JACOBY (1901) reinigte das Ricingift durch Trypsinverdauung und stellte fest, dass dasselbe auf Grund von chemischen Reaktionen «*eiweissfrei*» sei. In ähnlicher Weise haben viele damaliger Autoren, wie u. a. OBERMAYER, PICK, HAUSMANN etc., antigene Substanzen — Toxine, Präzipitinogene usw. — aus Eiweisskörpern «isoliert» und zwar mittels Verdauung oder Abkochung des Materials.

Nun ist durch die Untersuchungen von UHLENHUTH (1900) festgestellt worden, dass jede chemische Eiweissprobe versagt,

sobald genuine Eiweisskörper über 1 : 1000 verdünnt werden, während durch die biologische Methode der « Präzipitation » Eiweisskörper noch in einer Verdünnung von 1 : 100000 nachzuweisen sind. Es geht hieraus hervor, dass die chemischen Untersuchungsverfahren zur Prüfung auf das Vorkommen von Eiweisskörpern in antigenen Lösungen nicht ausreichen, weshalb Autoren, wie PICK, MICHAELIS, OPPENHEIMER etc. schliesslich auch die Ansicht teilen, dass ein ursprünglicher Zusammenhang der Präzipitinogene mit den Eiweisskörpern nicht zu leugnen ist (vergl. auch S. 27—29).

Anderseits meinten RÖMER, MUCH, SAMER etc., dass Antitoxine z. B. vom Pferdeeiweiss auf Rindereiweiss « *überspringen* ». Nach ihnen sind die Substanzen, an welche die antitoxischen Wirkungen gebunden sind, überhaupt kein Eiweiss. Der Milchdrüse soll nach diesen Autoren die Fähigkeit innewohnen, die Trennung « *der antitoxischen Funktion* » vom Eiweiss durchzuführen (MUCH, l. c. S. 2592), was besonders von HAMBURGER bestritten wurde.

Nach unserer Auffassung sind sowohl Antigene als auch Antikörper von den durch ihre Artspezifizität ausgezeichneten Eiweisskörpern untrennbar. Wenn wir also von der serologischen Reindarstellungsmethode antigener Substanzen sprechen, so nimmt sie ihren Ausgangspunkt von der Annahme, dass die antigenen Substanzen, nämlich Agglutinogene, Lysinogene, Toxine etc., den Eiweisskörpern angehören, und dass alle Substanzen von Eiweissnatur wiederum als Präzipitinogene funktionieren. Wenn wir nun das präzipitierende Antiserum eines mit lebenden Kulturen vorbehandelten Tieres mit einem Kulturfiltrate oder Extrakt infizierter Organe zusammenbringen, so handelt es sich dabei um die Vermischung zweier unreiner Reagentien; denn einerseits enthält das Antiserum neben den Antikörpern noch Substanzen ohne Antikörpercharakter, andererseits aber ist auch die für die Reaktion verwendete antigenhaltige Flüssigkeit (Kulturfiltrat, Extrakt von infiziertem Gewebe etc.) mit Substanzen ohne Antigencharakter, z. B. Impedinen, verunreinigt, was durch die Technik ihrer Herstellung bedingt wird. — Es treten jetzt die Agglutinogene, Lysinogene, Toxine etc. als Präzipitinogene mit den auf sie abgestimmten Antikörpern in Verbindung und

bilden so das Präzipitat, womit also in serologischem Sinne reine Substanzen aus diesem Stoffgemenge herausgelesen werden (vergl. S. 27—32). Damit ist die Möglichkeit einer Reindarstellung antigener Substanzen (sowie der Antikörper) im serologischen Sinne verwirklicht. **Das gewaschene Präzipitat besteht nämlich aus den beiden gereinigten Reaktionssubstanzen, den Antigenen und den Antikörpern, und spaltet bei der Koktion reine Antigene ab, die koktostabil sind, indem die Antikörper durch die Siedehitze vernichtet werden.**

Da bei den Toxinen die Toxizität meistens durch Siedehitze verloren geht oder abgeschwächt wird, so darf nicht für alle Fälle behauptet werden, dass eine restitutio ad integrum der Toxine aus den Präzipitaten durch die Koktion erfolgt. Dabei bleibt jedoch ihre immunisatorische Eigenschaft bestehen, was sowohl durch frühere, als auch durch unsere Untersuchungen bestätigt worden ist. Jetzt schon wird die Koktostabilität nicht nur bei den Präzipitinogenen, sondern auch den Agglutinogenen und Lysinogenen immer häufiger festgestellt, und es dürfte sich daher unsere Methode für die Reindarstellung verschiedener antigener Substanzen als sehr brauchbar erweisen, umsomehr, da gekochte ungiftige Eiweisskörper, welche zwar *in vitro* keine antigene Reaktion mehr zu zeigen imstande sind, doch *in vivo* ihre Eigenschaften entfalten.

Durch unsere Untersuchungen ist bisher gezeigt worden, dass die serologische Reindarstellung *bakterieller Präzipitinogene* (ohne dabei von Toxinen, Agglutinogenen, Lysinogenen etc. zu sprechen) mit absoluter Sicherheit erreicht werden kann.[1]

VII.

Die Bindungsverhältnisse zwischen Präzipitinen und Präzipitinogenen bakteriellen Ursprungs.

Die gegenseitige präzipitatorische Einwirkung von Präzipitinogenen bakteriellen Ursprungs und den entsprechenden Präzipitinen ist bisanhin noch nicht untersucht worden.

Die Bildung des Präzipitats in einem Gemisch von z. B. Kulturfiltrat und homologem Antiserum wird bekanntlich auf die

[1] Die so abgespaltenen Antigenlösungen geben nach unseren Untersuchungen keine Biuretreaktion.

gegenseitige Reaktion zwischen den spezifischen Substanzen, dem **Präzipitinogen** im Kulturfiltrate einerseits und dem **Präzipitin** im Antiserum andererseits, zurückgeführt, obgleich ihre Reindarstellung bisher noch gar nicht versucht worden ist. In den vorhergehenden Untersuchungen (Tab. 55, 57, 59 und 62) ist gezeigt worden, dass die Präzipitinogene bakteriellen Ursprungs in serologisch reiner Form isoliert werden können.[1]

Als Ausgangsmaterial zur Gewinnung von Präzipitinen wäre an den Rückstand des über 30 Minuten lang gekochten Präzipitats zu denken, indem dasselbe als reines Präzipitin angesehen werden könnte. Es ist aber infolge der Koktion nicht mehr reaktionsfähig. Ein aktives Präzipitin in reiner Form lässt sich dagegen im Filtrate der Emulsion des mit Antikörpern hochgradig beladenen Präzipitats erwarten, weil dabei ein Teil des Präzipitins in das indifferente Medium dissoziiert (Fig. 4, *g*). Allein eine solche Lösung ist für die Erforschung des Wesens der Präzipitation wegen ihrer geringen Konzentration nicht verwendbar. Daher sind wir gezwungen, als einer das Präzipitin enthaltenden Flüssigkeit uns immer des **Antiserums** selbst zu bedienen, obgleich dasselbe noch eine Menge anderer, unspezifische Präzipitate ergebender Eiweisskörper enthalten dürfte. Zum Studium der Bindungsverhältnisse gingen wir somit von käuflichen oder selbst bereiteten Antiseren einerseits und von gekochten oder ungekochten Kulturfiltraten, sowie von den Präzipitaten abgespaltenen Antigenen andererseits aus. Hierbei wurde allerdings vorausgesetzt, dass die verunreinigenden Substanzen in den Lösungen gleichmässig verteilt sind und somit ihre Einflüsse sich überall in gleicher Weise geltend machen.

Wir haben die Reaktion, je nachdem die Antigen- oder Antiserummenge oder aber beide in veränderten Dosen angewendet

[1] Wenn wir von der serologischen Reinheit der Präzipitinogene sprechen (S. 100), so ist damit nicht gemeint, dass sie als einheitliche chemische Substanzen dargestellt worden wären, sondern dass sie von serologisch unspezifischen Substanzen befreit sind. Dabei können die rein dargestellten Präzipitinogene unter Umständen auch als Agglutinogene, Lysinogene etc. funktionieren. Wenn Toxine, Agglutinogene, Lysinogene etc. als besondere Substanzen aufgefasst werden, so sind die rein dargestellten **Präzipitinogene einer bestimmten Mikrobenart** ein Gemisch von verschiedenen serologisch spezifischen Substanzen (vgl. die Diskussion über die Vielheit der Präzipitinogene und Präzipitine, II. Teil, XI. Abschnitt, 10. Diskussion).

werden, als «Bindungsmodus erster Ordnung», «Bindungsmodus zweiter Ordnung» und «Bindungsmodus dritter Ordnung» bezeichnet. Bei dem Bindungsmodus erster Ordnung werden die Einflüsse der antigenen Substanzen auf eine bestimmte Menge Antikörper und bei demjenigen zweiter Ordnung diejenigen der Antikörpermengen auf eine konstante Dosis Antigen studiert, während durch den Bindungsmodus dritter Ordnung weitere diesbezügliche Feststellungen bei gleichzeitiger Variierung der Menge beider Reaktionssubstanzen vorgenommen werden.

Die Aenderung des Gehaltes der Reaktionssubstanzen kann nach zwei Richtungen erfolgen: 1. durch die Aenderung der Konzentration, resp. Wertigkeit bei gleich bleibender Menge, oder 2. durch die Aenderung der Menge bei gleich bleibender Konzentration resp. Wertigkeit. Da die erstere Methode — die Aenderung der Konzentration, resp. der Wertigkeit — mit mehr Fehlerquellen verbunden ist (s. weiter unten), als die letztere, so sind bei den im Folgenden wiedergegebenen Untersuchungen nicht die Konzentration resp. Wertigkeit, sondern bloss die **Mengen** geändert worden.

Da die Veränderung der Wertigkeit resp. Konzentration der Reaktionssubstanzen, welche mit dem Vermischen der geänderten Dosen einer der beiden Reagentien verbunden ist, keine grosse Differenz an Präzipitatmengen bedingt, so haben wir bei den im Folgenden berichteten Untersuchungen bloss die in jedem Präzipitometer enthaltenen **absoluten Mengen** (von bestimmten Ausgangsmaterialien) angegeben. Dabei wurde die Menge der die Reaktionssubstanzen enthaltenden Flüssigkeiten in Kubikzentimetern und diejenige des Präzipitats in Teilstrichen der Präzipitometerskala angegeben. Die Bruchteile innerhalb eines Teilstriches, also die Werte unter 0.0007 ccm, mussten abgeschätzt werden. Die eingangs dieser Arbeit gemachten Bemerkungen über die volumetrische Methode wurden auch hier stets berücksichtigt.

A. Der Bindungsmodus erster Ordnung.

Wir bedienten uns einerseits eines gewöhnlichen Antipneumokokkenserums (Pferdeserums) des Handels und andererseits der entsprechenden antigenen Lösungen von verschiedener Herkunft. Die Ergebnisse der diesbezüglichen Untersuchungen sind in den Tabellen 63—67 enthalten.

1. Dekokt der Organe an Pneumokokkeninfektion umgestandener Mäuse.

Ein durch 15 Minuten dauernde Koktion gewonnenes Organdekokt (1:5) wurde über 3 Monate lang bei Zimmertemperatur in diffusem Lichte gehalten, wobei es in Fäulnis überging. Diese intensiv stinkende und trübe Flüssigkeit wurde dann vor ihrer Verwendung nochmals 15 Minuten lang im Wasserbade gekocht und filtriert. Der Befund war folgender:

Tabelle 63.

Serummenge	Filtratmenge	Präzipitatmenge		Präzipitationskoëffizient [1]
		Ablesung	Differenz	
0.5	0.25	11.4	—	45.6
0.5	0.50	14.3	+2.9	28.6
0.5	0.75	15.1	+0.8	20.0
0.5	1.00	14.7	−0.4	14.7

Die grösste Präzipitatmenge (15.1) wurde in diesem Falle durch 0.5 ccm Serum und 0.75 ccm Filtrat erzeugt. Dabei verhält sich die Menge des Präzipitinogens (= präzipitinogenhaltigen Filtrats) in ccm zur Menge des Präzipitats in Präzipitometergraden wie 1:20.

2. Natives Filtrat einer 24-stündigen Pneumokokkenbouillonkultur.

Tabelle 64.

Serummenge	Filtratmenge	Präzipitatmenge		Präzipitationskoëffizient
		Ablesung	Differenz	
0.5	0.1	2.0	—	20.0
0.5	0.2	5.0	+3.0	25.0
0.5	0.3	4.0 (?)	—	13.0
0.5	0.4	7.0	+2.0	17.5
0.5	0.5	9.0	+2.0	18.0
0.5	0.6	9.0	±0.0	15.0
0.5	0.7	9.0	±0.0	12.8
0.5	0.8	9.0	±0.0	11.2
0.5	0.9	8.0	−1.0	8.9
0.5	1.0	8.0	±0.0	8.0

[1] Unter **Präzipitationskoëffizient** werden die auf 1.0 ccm der Filtratmenge (Bindungsmodus erster Ordnung) resp. der Antiserummenge (Bindungsmodus zweiter Ordnung) berechneten Werte des Präzipitats verstanden. Dieselben geben also die durch Zusatz des Präzipitinogens resp. Antikörpers bedingten **relativen** Effekte für die Präzipitatbildung an.

In diesem Falle betrug die kleinste Menge des Filtrates, die zur Produktion der grössten Präzipitatmenge, nämlich 9.0 Präzipitometergraden, führte, 0.5 ccm. Das Verhältnis der Menge des Filtrates zu der des Präzipitats ist demnach 1:18.

3. 30 Minuten lang gekochtes Filtrat einer 24-stündigen Pneumokokkenbouillonkultur.

Tabelle 65.

Serummenge	Filtratmenge	Präzipitatmenge	Präzipitations-koëffizient
0.4	0.2	4.8	24.0
0.4	0.4	5.8	14.5
0.4	0.6	6.3	10.5
0.4	**0.8**	**6.5**	8.1
0.4	**1.0**	**9.0** (?)	9.0
0.4	2.0	8.0	4.0
0.4	3.0	8.3 (?)	2.8
0.4	4.0	7.8	1.9

Sieht man von den hie und da nicht ganz übereinstimmenden, mit (?) gekennzeichneten Zahlen ab, so weichen die Ergebnisse in nichts von den oben angeführten ab. Die kleinste Filtratmenge, die zur Produktion der grössten Präzipitatmenge führte, scheint hier zwischen 0.8 und 1.0 ccm zu liegen. Auch ist zu bemerken, dass das Verhältnis der Präzipitatmenge zu der dabei verwendeten Filtratmenge (Präzipitationskoëffizient) mit der Erhöhung der letzteren immer kleiner wurde, d. h. mit anderen Worten, es wird verhältnismässig desto mehr Präzipitat erzeugt, je kleiner die dabei verwendete Präzipitinogenmenge ist.[1]

Ferner ist noch auf den Umstand hinzuweisen, dass kleine bei der Pipettierung unterlaufende Fehler sich an den Präzipitationswerten in den den Präzipitationskoëffizienten entsprechenden Multipla dokumentieren, also im vorliegenden Versuche das 1-, 9- bis 24-fache betragen werden, ein Verhalten, das die Genauigkeit der Präzipitometrie gegenüber der Pipettierung als ganz bedeutend höher bewerten lässt.

[1] Vergleiche S. 125—126.

4. Gemisch der sub 1 und 3 angegebenen antigenen Lösungen.

Tabelle 66.

Serummenge	Filtratmenge	Präzipitatmenge	Präzipitations-koëffizient
0.5	0.2	5.0	25.0
0.5	0.4	9.0	22.5
0.5	0.6	10.0	16.6
0.5	**1.0**	**21.0** (?)	21.0 (?)
0.5	**1.2**	**19.0**	15.8
0.5	1.4	18.0	12.8
0.5	1.6	18.0	11.2

Die kleinste Filtratmenge zur Produktion der grössten Präzipitatmenge scheint in diesem Falle zwischen 1.0 und 1.2 zu liegen.

5. Wiederholter Zusatz von Antigen.

Nach der Sedimentierung des Präzipitats bei der ersten Vermischung der Reaktionssubstanzen (Versuch 2) wurde der Inhalt jedes Präzipitometers wieder mit je 0.2 ccm desselben Kulturfiltrates vermischt und nach Verlauf von weiteren 17 Stunden neuerdings zentrifugiert. Der Befund war folgender:

Tabelle 67.

Serum-menge	Filtrat-menge	Präzipitat-menge nach d. 1. Zusatz von Antigen	Präzi-pitations-koëffizient	Filtrat-menge	Präzipitat-menge nach d. 2. Zusatz von Antigen	Präzi-pitations-koëffizient
0.5	0.1	2.0	20.0	0.3	4.5	15.0
0.5	0.2	5.0	25.0	0.4	6.0	15.0
0.5	0.3	4.0	13.3	0.5	6.0	12.0
0.5	**0.4**	**7.0**	17.5	0.6	7.0	11.6
0.5	**0.5**	**9.0**	18.0	**0.7**	**9.0**	12.8
0.5	0.6	9.0	15.0	**0.8**	**9.0**	11.2
0.5	0.7	9.0	12.8	0.9	8.0	8.9
0.5	0.8	9.0	11.2	1.0	8.0	8.0

Die für die Produktion der grössten Präzipitatmenge genügende kleinste Filtratmenge liegt in diesem Falle zwischen 0.4 und 0.5 ccm; das Verhältnis zwischen Filtrat- und Präzipitatmenge

ist 1 : 18. Auch ist zu bemerken, dass die Steigerung der Filtratmenge von 0.5 ccm an bis 0.8 ccm weder eine Ab- noch Zunahme der Präzipitatmenge bedingte, dagegen bei einer Erhöhung über 0.8 ccm eine Abnahme der letztern zu Tage trat.

Zusammenfassung der vorerwähnten Versuchsergebnisse.

1. Bei dem Bindungsmodus erster Ordnung wird bis zu einem gewissen Maximalwerte immer mehr Präzipitat produziert; es gibt also ein bestimmtes Mischungsverhältnis, in welchem eine **kleinste** Präzipitinogenmenge mit einer

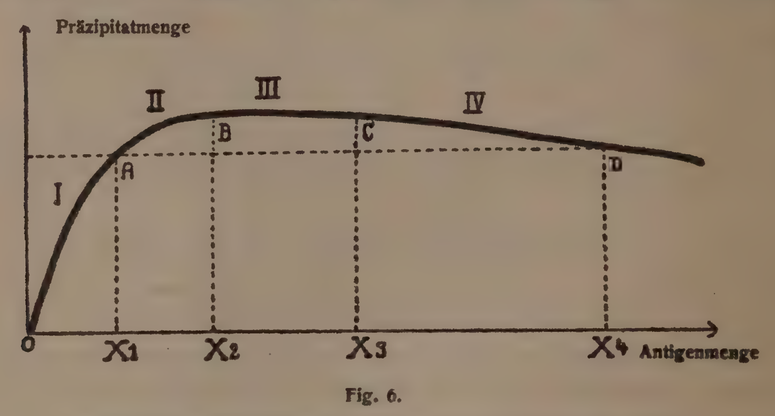


Fig. 6.

Schematische Darstellung der Bindungsphasen (I—IV) des Bindungsmodus erster Ordnung.

bestimmten gegebenen Dosis Antiserum die **grösste** Präzipitatmenge erzeugt (Fig. 6, BX_2).

2. Im Gegensatze zur Erhöhung der absoluten Präzipitatmenge bis zu diesem Maximum wird der Präzipitationskoëffizient mit der Zunahme der Präzipitinogenmenge immer kleiner, d. h. es wird mit der Zunahme der Antigenmengen verhältnismässig immer weniger Präzipitat erzeugt.

3. Nach dem Eintreten des oben erwähnten Maximums bleibt die Präzipitatmenge trotz der weiteren Steigerung der Antigendosis bis zu einer gewissen Dosis konstant (Tab. 67).

4. Bei noch weitergehender Erhöhung der Antigenmenge tritt eine allmähliche Abnahme der Präzipitatmenge ein.

5. Es lässt sich also der ganze Verlauf der Präzipitatproduktion bei dem Bindungsmodus erster Ordnung ungefähr in vier

Phasen zerlegen: **I. Phase,** in welcher die Präzipitatmenge rasch ansteigt; **II. Phase,** in welcher die Zunahme des Präzipitats beträchtlich langsam zu Tage tritt; **III. Phase,** in welcher die Präzipitatmenge ihren maximalen Wert erreicht und trotz weiterer Erhöhung des Antigens konstant bleibt und **IV. Phase,** in welcher der langsame Rückgang der Präzipitatmenge vor sich geht[1] (vgl. Fig. 6).

B. Die Bindung zweiter Ordnung.

Zu den nachstehenden Untersuchungen dienten uns als Reaktionssubstanzen dasselbe Antipneumokokkenserum und dieselben antigenen Lösungen wie bei den vorerwähnten, den Bindungsmodus erster Ordnung betreffenden Versuchen. Die Resultate sind in Tabellen 68—70 wiedergegeben.

1. Dekokt der Organe an Pneumokokkeninfektion eingegangener Mäuse.

Tabelle 68.

Filtratmenge	Serummenge	Präzipitatmenge		Präzipitationskoëffizient
		Ablesung	Differenz	
0.3	0.3	8.0	—	26.6
0.3	0.6	10.5	+ 2.5	17.5
0.3	0.9	13.2	+ 2.7	14.6
0.3	1.2	15.2	+ 2.0	12.6

2. Natives Filtrat einer 24-stündigen Pneumokokkenbouillonkultur.

Tabelle 69.

Filtratmenge	Serummenge	Präzipitatmenge		Präzipitationskoëffizient
		Ablesung	Differenz	
0.5	0.10	1.8	—	18.0[2]
0.5	0.30	7.8	+ 6.0	29.3
0.5	0.50	12.0	+ 4.2	24.0
0.5	0.70	15.8	+ 3.8	22.6
0.5	1.30	24.0	+ 8.2	18.4
0.5	2.30	26.1	+ 2.1	11.3

[1] Siehe S. 108.
[2] Siehe S. 108.

3. 30 Minuten lang gekochtes Filtrat einer 24-stündigen Pneumokokkenbouillonkultur.

Tabelle 70.

Filtratmenge	Serummenge	Präzipitatmenge	Präzipitations-koëffizient
0.5	0.1	2.0	20.0
0.5	0.2	3.0	15.0
0.5	0.3	4.0	13.3
0.5	0.4	5.0	12.5
0.5	0.5	6.0	12.0
0.5	0.6	6.5	10.8
0.5	0.7	7.0	10.0
0.5	0.8	7.5	9.3
0.5	**0.9**	**8.3**	9.2
0.5	1.0	8.5	8.5
0.5	1.4	8.5	6.0
0.5	**2.0**	**9.0**	4.5

Im Gegensatz zum Bindungsmodus erster Ordnung wurde die absolute Präzipitatmenge trotz der 20-fachen Erhöhung der Serummenge, nämlich von 0.1 auf 2.0 ccm, immer grösser, wobei allerdings der Präzipitationskoëffizient, d. h. das Verhältnis der Präzipitatmenge zu der Serummenge immer kleiner ausfiel.

Zusammenfassung der vorerwähnten Versuchsergebnisse.

1. Beim Bindungsmodus zweiter Ordnung nimmt das Präzipitat mit der Erhöhung der Antiserumdosis zu und zwar bei geeignetem Mischungsverhältnis **fast** direkt proportional zu den gegebenen Antikörpermengen (vergl. Tab. 70).

2. Im Gegensatze zu dem immer grösser werdenden absoluten Präzipitatwerte wird der Präzipitationskoëffizient, also die

[1] Es ist nicht möglich, dass die vier genannten Phasen scharf voneinander abgegrenzt werden, da der Uebergang jeder Phase in die andere ein ganz allmählicher ist. Trotzdem ist jede Phase mit ihrem oben angegebenen Kriterium ausgezeichnet. Den ganzen Verlauf könnte man ebensogut in drei Hauptphasen: die aufsteigende, die maximal verbleibende und die absteigende zerlegen.

[2] Dieser gegenüber den übrigen auffallend kleine Koëffizient zeigt uns, dass hier die Präzipitation partiell gehemmt war; es ist dies bedingt durch den grossen Ueberschuss an Präzipitinogen, wodurch die IV. Phase der ersten Ordnung eintritt.

präzipitatorische Effizienz, immer kleiner, d. h. bei der sukzessiven Erhöhung der Präzipitindosis wird die an der Präzipitatbildung sich direkt beteiligende Menge Antiserum immer kleiner. [1]

3. Endlich tritt ein Stadium ein, in welchem die Präzipitatmengen trotz der sukzessiven Erhöhung der Antiserumdosis kaum noch eine merkliche Zunahme aufweisen und beinahe stationär bleiben (vgl. Tab. 70).

4. Bei Anwendung noch stärkerer (als der sub 3 in Betracht fallenden) Antiserumdosen stellt sich noch ein weiteres Stadium ein, in welchem die Präzipitatmenge nicht nur nicht vermindert

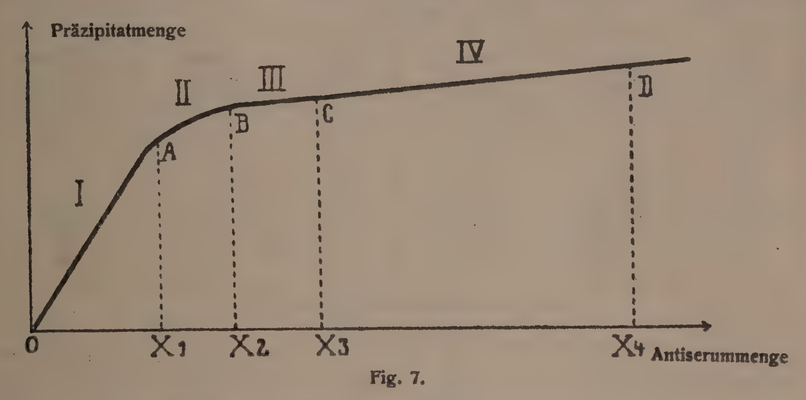


Fig. 7.

Schematische Darstellung der Bindungsphasen (I—IV) des Bindungsmodus zweiter Ordnung.

wird (etwa wie bei dem Bindungsmodus erster Ordnung, IV. Phase), sondern wieder eine ganz allmähliche Zunahme aufweist.

5. Der Verlauf der Präzipitatbildung durch den Bindungsmodus zweiter Ordnung kann in 4 Phasen zerlegt werden (wie besonders deutlich aus der graphischen Darstellung der in Tabelle 70 angegebenen Zahlen hervorgeht), die mit denen der ersten Ordnung verglichen werden können: **I. Phase,** in welcher das Präzipitat der gegebenen Serummenge fast direkt proportional erzeugt wird; **II. Phase,** in welcher die Zunahme der Präzipitatmengen immer kleiner (kaum messbar) wird; **III. Phase,** in welcher die Präzipitatmenge trotz der Erhöhung der Serummenge fast

[1] Diese Tatsache steht mit dem Befunde von EISENBERG über den «*Absorptionskoëffizient*» in Einklang, S. 125.

konstant bleibt und IV. Phase, in welcher die Präzipitatmenge bei weiterer Steigerung der Antikörpermenge allmählich wieder zunimmt (siehe Fig. 7.)[1]

C. Der Bindungsmodus dritter Ordnung.

1. Die Pneumo-Präzipitation.

Hierzu dienten uns das Filtrat einer 30 Minuten lang gekochten Aufschwemmung gewaschener Pneumokokken und dasselbe Antipneumokokkenserum wie bei den übrigen Untersuchungen.

Tabelle 71.

Serummenge	Filtratmenge	Präzipitatmenge	Filtratmenge	Serummenge	Präzipitatmenge
0.15	0.15	2.5	0.15	0.15	2.5
0.15	0.30	2.8	0.15	0.30	4.0
0.30	0.15	4.0	0.30	0.15	2.8
0.30	0.30	5.1	0.30	0.30	5.1

2. Gono-Präzipitation.

Als Reaktionssubstanzen benützten wir käufliches Antigonokokkenserum und verschiedene antigene Lösungen. Die Ergebnisse sind in den Tabellen 72—75 wiedergegeben.

a) Filtrat einer 1/2 St. lang gekochten Gonokokkenaufschwemmung in Kochsalzlösung.

Tabelle 72.

Serummenge	Filtratmenge	Präzipitatmenge	Filtratmenge	Serummenge	Präzipitatmenge
0.20	0.20	3.0	0.20	0.20	3.0
0.20	0.40	3.5	0.20	0.40	4.3
0.40	0.20	4.3	0.40	0.20	3.5
0.40	0.40	6.2	0.40	0.40	6.2

[1] Wie oben bemerkt, ist die scharfe Abgrenzung der Phasen unmöglich, obwohl jede Phase ihre Eigentümlichkeiten aufweist. Der ganze Verlauf der Präzipitatbildung kann man auch in zwei Phasen: die erste, ziemlich rasch aufsteigende (I. und II. Phasen) und die zweite, langsam aufsteigende (III. und IV. Phasen) zerlegen.

b) Filtrat einer ¹/₂ St. gekochten Emulsion des Gono-Präzipitats (der reinsten Form des Präzipitinogens).

Tabelle 73.

Serum-menge	Filtrat-menge	Präzipitat-menge	Filtrat-menge	Serum-menge	Präzipitat-menge
0.25	0.20	6.0	0.20	0.25	6.0
0.25	0.40	9.0	0.20	0.50	8.0
0.50	0.20	8.0	0.40	0.25	9.0
0.50	0.40	12.0	0.40	0.50	12.0

c) Natives Filtrat einer Gonokokkenaufschwemmung in Kochsalzlösung.

Tabelle 74.

Serum-menge	Filtrat-menge	Präzipitat-menge	Filtrat-menge	Serum-menge	Präzipitat-menge
0.2	0.2	6.0	0.2	0.2	6.0
0.2	0.4	9.0	0.2	0.4	11.0
0.4	0.2	11.0	0.4	0.2	9.0
0.4	0.4	15.0	0.4	0.4	15.0

d) Natives Filtrat einer Aufschwemmung gewaschener Gonokokken.

Tabelle 75.

Serum-menge	Filtrat-menge	Präzipitat-menge	Filtrat-menge	Serum-menge	Präzipitat-menge
0.10	0.10	6.2	0.10	0.10	6.2
0.10	0.20	7.0	0.10	0.20	14.5
0.10	0.30	7.0	0.10	0.30	27.0
0.20	0.10	14.5	0.20	0.10	7.0
0.20	0.20	12.5	0.20	0.20	12.5
0.30	0.10	27.0	0.30	0.10	7.0
0.30	0.30	19.0	0.30	0.30	19.0
0.15	0.15	10.0	0.15	0.15	10.0

3. Typhus-Präzipitation.

Als Reagentien dienten uns ein mit Typhuskulturdekokt gewonnenes Antityphusserum vom Kaninchen und das Filtrat einer 30 Minuten lang gekochten, 48-stündigen Bouillonkultur von Typhusbazillen. Der Befund ist in Tabelle 76 wiedergegeben.

Tabelle 76.

Serummenge	Filtratmenge	Präzipitatmenge	Filtratmenge	Serummenge	Präzipitatmenge
0.3	0.2	2.5	0.2	0.3	2.5
0.3	0.4	3.5	0.2	0.6	3.0
0.6	0.2	3.0	0.4	0.3	3.5
0.6	0.4	5.2	0.4	0.6	5.2

Zusammenfassung der vorerwähnten Versuchsergebnisse.

1. Die Veränderungen der Präzipitatwerte stehen in direkt proportionalem Verhältnis zu den **gleichzeitigen Veränderungen der Antigen- und Antikörpermengen**, währenddem sie weder zur Veränderung der Antigenwerte allein noch zu derjenigen der Antikörperwerte allein eine solche Beziehung aufweisen.[1] Daraus geht hervor, dass das Bindungsverhältnis zwischen den beiden Reaktionssubstanzen bei der gleichzeitigen und gleichsinnigen Aenderung ihrer Menge oder Wertigkeit in gleicher Proportion konstant bleibt oder umgekehrt, dass dieses Bindungsverhältnis bei der Aenderung des Gehaltes nur einer der beiden Reaktionssubstanzen oder einer ungleichen Aenderung des Gehaltes beider Substanzen stets ein anderes wird. Die Bindungsart wird durch das Mischungsverhältnis der Reaktionssubstanzen determiniert.[2]

2. Sowohl die vom Präzipitat isolierten, reinen Präzipitinogene, als auch die Kulturfiltrate ergeben Bindungstypen, die von einander in nichts abweichen, was zu der Anahme berechtigt, dass

[1] Dieser Befund steht mit dem «*Gesetz der Multipla*» in Einklang (EHRLICH, BEHRING, NOLF, JOOS), zitiert nach EHRLICH und SACHS, Berl. kl. Woch., 1902, S. 492).

[2] Demzufolge kann derjenige Befund, wonach z. B. die Verdoppelung der Präzipitatmenge bloss durch die einer der beiden Reaktionssubstanzen verzeichnet worden ist, nicht als ein richtiger angesehen werden.

die Verunreinigungen auf die Gesetzmässigkeit des Reaktionsablaufes bei der Präzipitatbildung keinen störenden Einfluss haben (vergl. S. 101), — ein Verhalten, welches der Reindarstellungsmethode der beiden Reaktionssubstanzen in Form von Präzipitat zu Grunde liegt (S. 100).

D. Der Vergleich der Kurventypen erster und zweiter Ordnung, nebst ihrer Deutung.

Die erste Phase bei dem Bindungsmodus erster Ordnung wird dargestellt durch einen Kurvenabschnitt, der sich gegenüber demjenigen der ersten Phase zweiter Ordnung auszeichnet durch steileren Verlauf und Konvexität nach oben, während letzterer annähernd gerade verläuft (Fig. 8). Diese Tatsache lehrt uns folgendes: 1. In einem Ueberschuss der Antikörper wird durch eine relativ kleine Dosis Antigen verhältnismässig mehr Präzipitat erzeugt als durch grössere Dosen desselben Antigens. 2. In einem Ueberschuss des Antigens verläuft die Präzipitatbildung **ungefähr** parallel mit der Antikörpermenge.

Die obige Feststellung zeigt uns ferner, dass eine bestimmte Menge Antiserum bestimmter Wertigkeit eine bestimmte als Präzipitat fällbare Dosis Antikörper enthält (Fig. 9 A, *d*, sowie Fig. 9 B, *m*, *n*, *o*), welche solange als Präzipitat ausgefällt wird, als dazu genug Antigen vorhanden ist (die I. Phase zweiter Ordnung). Andererseits besitzen die Antikörper die Tendenz mit einer für ihre totale Ausfällung ungenügenden Antigendosis in relativ grosser Menge als Präzipitat (Fig. 9 A, *b*) auszufällen (die I. Phase erster Ordnung).

Nun haben wir durch unsere bereits oben erwähnten Untersuchungen nachgewiesen, dass **ein Präzipitat nur in einem präzipitinhaltigen Medium existieren kann** (S. 80), das heisst mit anderen Worten, eine bestimmte Menge Antiserum gibt selbst in einem Ueberschuss des Antigens nicht ihre ganze Antikörpermenge zur Präzipitatbildung ab, sondern hält einen kleinen Teil derselben im gelösten Zustande im Medium zurück. Diese im Medium zurückbleibende Menge Antikörper ist natürlich je nach der Quan-

tität der gesamten Flüssigkeitsmenge verschieden gross, und dieses Verhalten dürfte eine der Ursachen sein, warum die Zunahme der Präzipitatmenge beim Bindungsmodus zweiter Ordnung nicht parallel mit der Erhöhung der Antiserummenge verläuft.[1]

Mit der sukzessiven Zunahme des Antigens resp. Antikörpers werden die obenerwähnten Kriterien der I. Phase erster und zweiter Ordnung allmählich undeutlich, indem die Zunahme der Präzipitatmenge immer kleiner wird, was die II. Phase der beiden Bindungsarten charakterisiert (Fig. 9 A, *d* und Fig. 9 B, *p*).

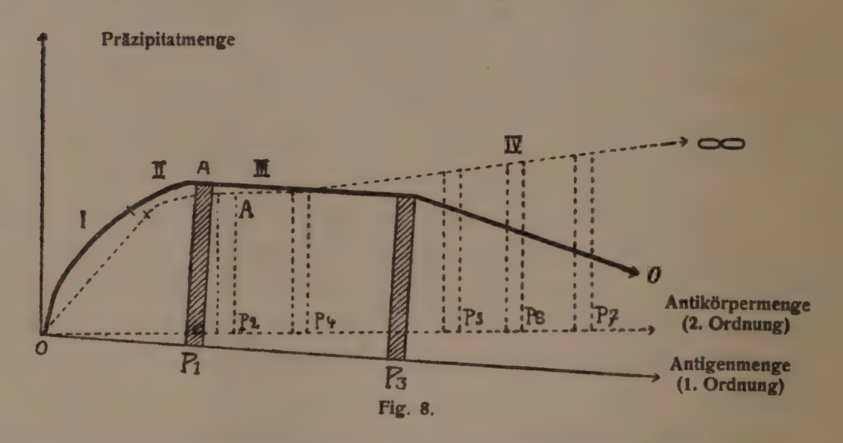


Fig. 8.

Vergleich der beiden Kurventypen erster und zweiter Ordnung.

P_1 = mit Antikörper gesättigtes maximales Präzipitat, erzeugt bei A, der Uebergangsstelle der II. Phase in die III.

P_2 resp. P_3 = mit Antigen gesättigtes maximales Präzipitat (Grundpräzipitat).

P_4 = Grundpräzipitat in einem Medium, welches Antikörper in so hoher Konzentration gelöst enthält, dass ein weiterer Zusatz von Antiserum die Präzipitatzunahme bedingt (vergl. Fig. 9 B, *t*).

P_5, P_6 = in steigenden Dosen mit Antikörper beladene (gesättigte) Präzipitate in der IV. Phase zweiter Ordnung.

Präzipitatmenge $P_1 = P_3$; $P_2 = P_4$; $P_5 < P_6 < P_7 \ldots$

Die Kurve für die erste Ordnung ist mittels ausgezogener, diejenige für die zweite Ordnung mittels punktierter Linien dargestellt.

Darauf folgt ein Stadium, in welchem die Präzipitatmenge trotz der Erhöhung der Antigen-, resp. Antikörpermenge fast

[1] Die Veränderung der Präzipitatmenge verhält sich direkt proportional zu der gleichzeitigen Veränderung der Antigen- und Antikörperdosis (s. Bindung 3. Ordnung, S. 112).

konstant bleibt, die III. Phase. Am Uebergang der II. in die III. Phase (bei Punkt A in Fig. 8) besteht also das **optimale Bindungsverhältnis**, d. h. die grösste Präzipitatmenge wird durch die kleinste Antigen- resp. Antikörpermenge produziert.

Dasjenige Präzipitat (P_1), welches in diesem optimalen Verhältnisse bei der Bindung erster Ordnung entsteht, ist als mit Antikörpern gesättigt zu betrachten, weil dasselbe im Ueberschuss des Antiserums durch die kleinste Dosis Antigen erzeugt wird (vgl. Fig. 4, *f*, *j* und *k*, S. 82).

Dagegen ist dasjenige Präzipitat (P_2), welches in demselben Stadium bei der Bindung zweiter Ordnung entsteht, als mit Antigen am stärksten beladen, zu verstehen, weil es im Ueberschuss des Antigens mittels der kleinsten Antikörperdosis erzeugt wird (Grundpräzipitat). Wir haben uns also zwei sich extrem gegenüber stehende Präzipitatarten vorzustellen: 1. das mit Antikörpern vollständig gesättigte[1] Präzipitat (Fig. 8, P_1 resp. Fig. 9 A, *d* beim Bindungsmodus 1. Ordnung) und 2. das mit Antigen am stärksten beladene — also mit Antikörpern am wenigsten gesättigte — Präzipitat (Fig. 8, P_2, Fig. 9 B, *p* beim Bindungsmodus 2. Ordnung; Fig. 8 P_3 resp. Fig. 9 A, *g* beim Bindungsmodus 1. Ordnung).

Es stellte sich ferner heraus, dass diese bei den optimalen Mischungsverhältnissen entstehenden Präzipitatmengen bei einem gewissen weiteren Zusatz von Antigen (Bindungsmodus erster Ordnung) oder Antikörper (Bindungsmodus zweiter Ordnung) ziemlich konstant bleiben [was im horizontalen Verlauf des der III. Phase entsprechenden Kurvenabschnittes zum Ausdruck kommt].

Den Stillstand in der Präzipitatvermehrung ungeachtet des weiter fortschreitenden Zusatzes von Antigen (Bindungsmodus erster Ordnung) müssen wir uns bedingt vorstellen: 1. Durch

---

[1] Der Begriff der **Sättigung** ist hier immer ein **relativer**, nämlich vom jeweiligen Mischungsverhältnisse der Reaktionssubstanzen abhängiger. Jedem Konzentrationsgrade und absoluten Gehalte des flüssigen Mediums an Antigenen und Antikörpern entspricht ein bestimmter Sättigungspunkt (vgl. auch die Zusammenfassung der Untersuchungsergebnisse über den Bindungsmodus dritter Ordnung, S. 112, sowie die früher gemachten Anmerkungen über diesen Punkt, S. 72 u. 78).

die Inanspruchnahme der Zusatzdosen für die Bildung unsichtbarer Verbindungen mit den noch vorhandenen freien oder geringfügig mit Antigen besetzten Antikörpermolekülen und 2. durch die Bindung (Absorption) der antigenen Substanzen durch das mit Antikörpern gesättigte Präzipitat (vgl. Fig. 9 A, *e*, *f*, sowie Fig. 4, *l*, S. 82).

Die III. Phase des Bindungsmodus erster Ordnung lässt sich demnach so deuten, dass das mit Antikörpern gesättigte Präzipitat (Fig. 9 A, *d)* solange seine Menge konstant beibehalten kann, bis dasselbe infolge des Zusatzes von Antigen das andere Extrem — die stärkste Beladung mit Antigen — erreicht hat, mit anderen Worten also zum **Grundpräzipitat** geworden ist (Fig. 9 A, *g)*. Mit diesem Prozess der **Antigenanhäufung im Präzipitat bis zum Maximum** geht, entsprechend der Verschiebung des Mischungsverhältnisses der Reaktionssubstanzen, ein anderer Vorgang Hand in Hand, nämlich die Herabsetzung der Avidität der im Präzipitat enthaltenen Antikörper.

Die Strecke der III. Phase bei dem Bindungsmodus erster Ordnung (Fig. 8 P_1 bis P_3 resp. Fig. 9 A, *d* bis *g)* entspricht also derjenigen Menge des Antigens, welche dazu erforderlich ist, ein mit Antikörpern gesättigtes Präzipitat (P_1 in Fig. 8 resp. *d* in Fig. 9 A) — ohne seine Menge zu vermindern — in das mit Antigen am stärksten beladene Präzipitat (Fig. 8, P_3 resp. Fig. 9 A, g = Grundpräzipitat) umzuwandeln. Je intensiver die antigene Eigenschaft und je kleiner der Gehalt an mit dem Präzipitat verbundenen Antikörpern ist, desto kürzer muss die III. Phase werden und umgekehrt.[1] Dass diese Phase bei inaktivierten Antiseren, in welchen die Antikörper stark abgeschwächt worden sind, ganz fehlen kann, wird später gezeigt.

Was den der III. Phase des Bindungsmodus 2. Ordnung (Fig. 8, P_2—P_4 resp. Fig. 9 B, *q*—*t*) entsprechenden Stillstand in der Präzipitatvermehrung ungeachtet des weiter fortgesetzten Zu-

[1] Demzufolge lässt sich durch die Länge dieser Phase (P_1—P_3) ceteris paribus die Wertigkeit der Antiseren miteinander vergleichen, ebensogut durch die absoluten Präzipitatmengen in dieser Phase. CALMETTE und MASSOL (1909) sprachen sich auch dahin aus, dass die Wertigkeit eines antitoxischen Serums gegen Cobragift annähernd durch die präzipitatorische Reaktion ausgedrückt werden kann. Dabei machten sie allerdings keine Untersuchungen über die Bindungsphasen.

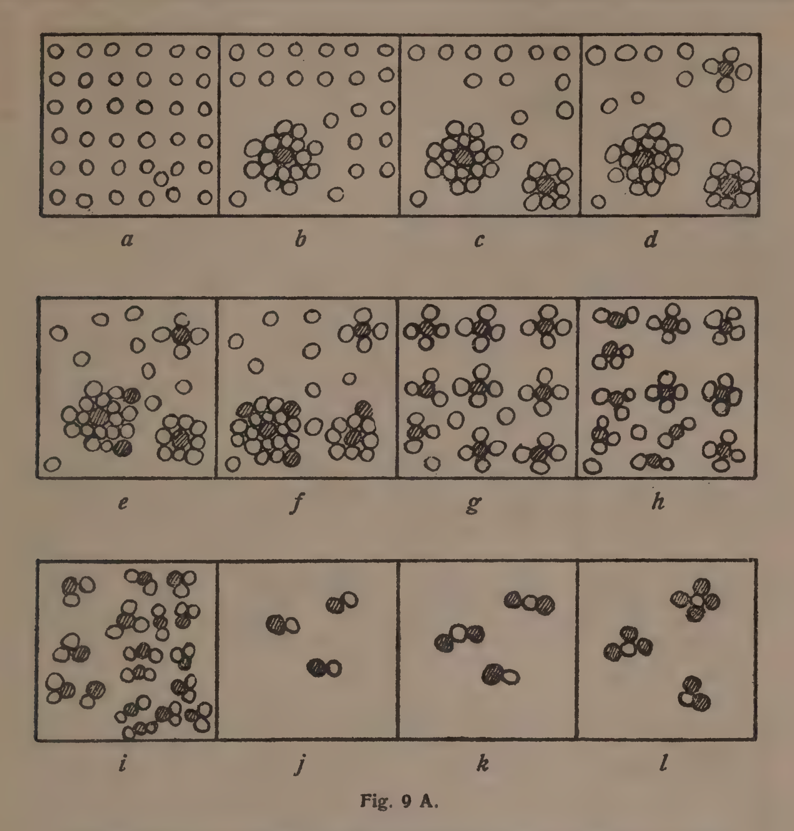


Fig. 9 A.

Symbolische Darstellung des Bindungsmodus erster Ordnung.

a = Antikörpermoleküle in einer bestimmten Menge Antiserum.
b = Das erste Auftreten des Präzipitats in der I. Phase mit relativ grossem Präzipitationskoëffizient.
c = Zunahme der Präzipitatmenge in der II. Phase mit immer kleiner werdendem Koëffizient.
d = Die grösste Präzipitatmenge, welche durch die relativ kleinste Präzipitinogenmenge erzeugt worden ist (vergl. A, P_1 in Fig. 8).
e, *f* = Weitere Bindung von Antigenmolekülen an mit Antikörper gesättigtes Präzipitat, ohne dass dabei die Präzipitatmenge geändert wird (III. Phase). Zwischen *d* und *e* liegt die Grenze der II. und III. Phase.
g = Das Zustandekommen des **Grundpräzipitats** am Ende der III. Phase, wobei die Gesamtmenge des Präzipitats dieselbe bleibt (vergl. P_3 in Fig. 8).
h = Abnahme der Präzipitatmenge in der IV. Phase.
i = Totale Auflösung (Dissoziation) des Präzipitats (Grundpräzipitats) in die unsichtbaren Antigen-Antikörperverbindungen.
j, *k*, *l* = Unsichtbare Antigen-Antipörperverbindungen verschiedenen Grades.

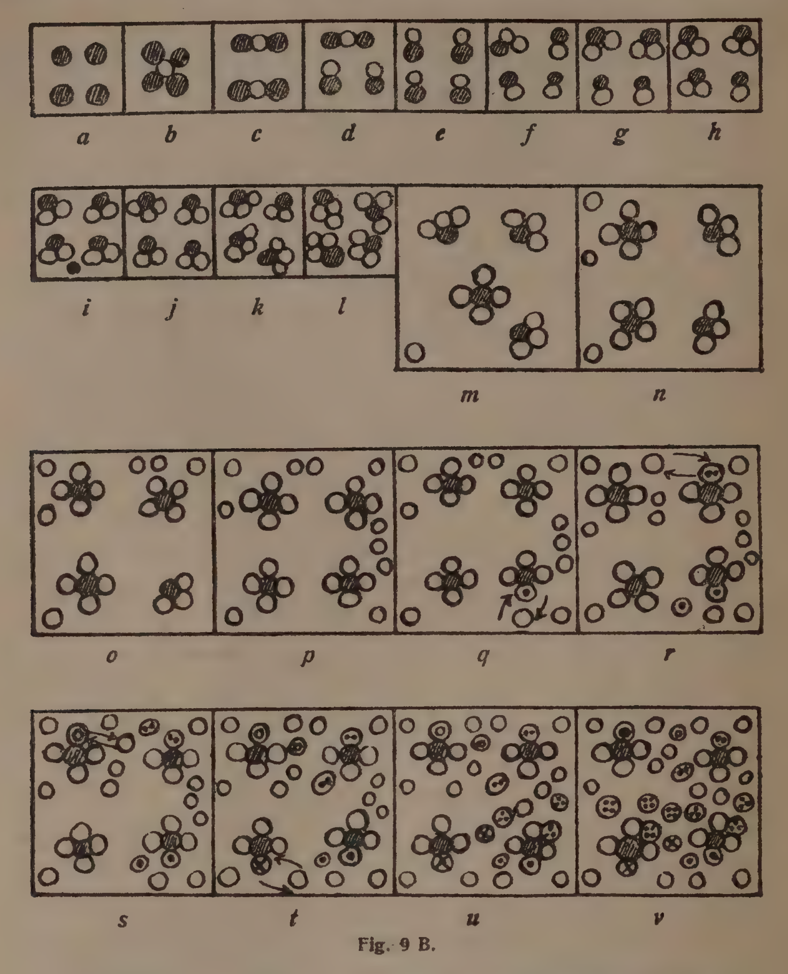


Fig. 9 B.

Symbolische Darstellung des Bindungsmodus zweiter Ordnung.

a = Eine bestimmte Menge Präzipitinogenmoleküle.

b—*l* = Unsichtbare Antigen-Antikörperverbindungen, die in steigenden Dosen mit Antikörpermolekülen beladen sind.

m = Das erste Auftreten des Präzipitats in der I. Phase (Grundpräzipitat).

n, *o* = Zunahmen der Präzipitatmenge, welche zu den Antikörpermengen ungefähr direkt proportional vor sich gehen (I. Phase).

p = Zunahme der Präzipitatmenge, wobei mehr Antikörpermenge erforderlich ist, als bei *m*, *n* oder *o* (II. Phase). Bildung der **grössten** Präzipitatmenge durch die relativ **kleinste** Antikörpermenge (vergl. Fig. 8 A, P_2). K o m p l e t t e B i l d u n g d e s G r u n d p r ä z i p i t a t s.

q = Trotz dem weiteren Zusatz des Antikörpers bleibt die Präzipitatmenge dieselbe wie bei *p*. Zwischen *p* und *q* ist die Grenze der II. u. III. Phase.

satzes von Antikörper anbetrifft, so müssen wir uns vorstellen, dass die Antikörpermenge zunächst zur Erhöhung der Avidität des im Medium gelöst vorhandenen Antikörpers verbraucht wird (Fig. 9 B, *q, r, s, t)*, sodass die Dissoziation des Antikörpers von Präzipitat in immer stärkerem Masse gehemmt wird, bis endlich die Zunahme der Präzipitatmenge zu Tage tritt (Fig. 9 B, *u, v*). Je wirksamer der Antikörper und je geringer der Gehalt an Antigen im Präzipitat ist, desto kürzer muss die III. Phase zweiter Ordnung (P_2—P_4) ausfallen und umgekehrt.

Der Kurvenabschnitt der IV. Phase beim Bindungsmodus erster Ordnung verläuft **absteigend**, bei demjenigen zweiter Ordnung ganz allmählich **aufsteigend** (Fig. 8). Daraus ersieht man den wesentlichsten Unterschied der beiden Bindungsarten. Es folgt daraus, dass

1. ein grosser Ueberschuss an Präzipitinogen die Präzipitatbildung herabsetzt oder das Präzipitat auflöst (dissoziiert) und dass

2. ein solcher an Antikörper niemals dieselbe Wirkung ausüben kann, sondern stets zu einer Präzipitatvermehrung führt.

Die IV. Phase erster Ordnung lehrt uns, dass ein mit Antigen maximal beladenes Präzipitat (Fig. 8, P_3 resp. Fig. 9 A, *g* = Grundpräzipitat) durch Zusatz weiterer Antigenmengen in seine Komponenten dissoziiert wird, wobei unsichtbare Antigen-Antikörperverbindungen, nach und nach vom Präzipitat gespalten, Fig. 9 A, *h—l)*, in das lösende Medium übergehen (vgl. auch Fig. 4, *i*).

---

r, s, t = Die III. Phase, in welcher die Dissoziierbarkeit des Antikörpers vom Präzipitat allmählich erschwert wird. Zwischen *t* und *u* liegt die Grenze der III. und IV. Phase.

u = Zunahme der Präzipitatmenge bei noch grösseren Antikörperdosen, wobei das Grundpräzipitat nach und nach mit mehr Antikörpermolekülen beladen wird (vergl. P_5 in Fig. 8).

v = Weitere Zunahme der Präzipitatmenge (vergl. P_6 in Fig. 8), die durch eine noch grössere Antikörpermenge herbeigeführt worden ist.

Durch die Pfeile in *q, r, s* und *t* soll zum Ausdruck gebracht werden, dass durch einen **geringen** Zusatz von Antikörper in den manifesten (sichtbaren) Bindungsverhältnissen des Präzipitats nichts geändert werden kann.

Dagegen zeigt die IV. Phase zweiter Ordnung, dass das Grundpräzipitat (Fig. 8 P_2—P_4 resp. Fig. 9 B, *p—t*) bei weiterer Steigerung der Antikörperdosen an Menge noch zunehmen kann, indem ein immer kleinerer Teil der zugesetzten Antikörperdosen sich mit dem Präzipitat verbindet und so mit Antikörpern in steigendem Grade beladene Präzipitate (Fig. 8, P_5, P_6 etc. resp. Fig. 9 B, *u, v* etc.) zustande kommen. Es unterscheidet sich dieser Anstieg vom analogen der I. Phase insofern, als derselbe bedeutend langsamer erfolgt (siehe Fig. 8). Es wird diese Tatsache plausibel, wenn wir uns vorstellen, dass es in der III. Phase für die Apposition eines Antikörpermoleküls einer bedeutend stärkeren Aviditätszunahme von gelöstem Antikörper bedarf als in der I. Phase.

Die oben erwähnte Deutung der Tatsachen steht mit den Ergebnissen unserer Versuche über « das Wesen der Präzipitate » im Einklang (S. 71 ff, sowie Fig. 4, S. 82).

NB. Aus dem Verlauf der Kurven der beiden Bindungsarten erster und zweiter Ordnung geht deutlich hervor, dass die IV. Phase bei dem Bindungsmodus erster Ordnung schliesslich bis auf **Null** absinken, während die der zweiten Ordnung bis auf **Unendlichkeit** ansteigen muss. Die erstere Tatsache haben wir bei der Präzipitation mit ungiftigem, genuinem Eiweiss nachgewiesen (II. Teil, XII. Abschnitt, D).

Dagegen ist die weitere Verfolgung der IV. Phase bei der Bindung zweiter Ordnung in der Tat unmöglich, weil bei allzu grossen Dosen Antiserum sich neben der Massenwirkung des Antikörpers andere Momente in immer höherem Masse störend geltend machen. Somit steht die Frage, ob eine sehr grosse Dosis Antikörper die Präzipitation **spezifisch** hemmt oder nicht, noch offen.

E. Diskussion.

1. Ueber die Untersuchungsbedingungen.

Angesichts der Angaben über die immunisatorisch nicht spezifische, durch Phytalbumine hervorgerufene Präzipitation von WILENKO, KRITSCHEWSKY etc., über die « *Heteropräzipitinogene* » von OBERMAYER u. PICK, M. ASCOLI, KRAUS u. JACOBY, KRAUS u. LEVADITI etc., über die « *Autozytopräzipitine* » oder « *präzipitable Substanz sui generis* » von CENTANNI u. a. und über die « *Autopräzipitation* » von UHLENHUTH u. WEIDANZ, MERKEL[1] erachten

[1] Zitiert nach UHLENHUTH u. WEIDANZ (1909).

wir es als sehr wichtig, die **immunisatorische (spezifische) Präzipitation** näher zu charakterisieren und ihre Kriterien zu bestimmen.[1]

Zu diesem Zwecke sollten die Reaktionssubstanzen in den oben geschilderten Untersuchungen in reinem Zustande verwendet werden. Da jedoch die Isolierung der Antikörper als Präzipitine, wie schon erwähnt, bis jetzt noch nicht gelungen ist, so blieb uns nichts anderes übrig, als anstatt isolierte Präzipitine die Antisera als solche zu verwenden, wenn sie ja auch ausser den Präzipitinen noch eine beträchtliche Menge anderer fällbarer Substanzen enthalten. Dagegen verfügten wir über Präzipitinogene in reinem Zustande. Uebrigens finden sich in den Filtraten gekochter Materialien keine an sich fällbaren Substanzen. Auf diese Tatsache möchten wir bei unseren vorerwähnten Untersuchungen besonders Gewicht legen, denn dadurch wird der Vorgang der Präzipitation schon wesentlich einfacher und es lässt sich auch annehmen, dass das Präzipitat in viel ausschliesslicherer Weise von unspezifischen Niederschlägen ferngehalten war, als wenn die Versuche mit ungekochten antigenen Lösungen angestellt worden wären. Bei den bisherigen Untersuchungen über die Präzipitation wurde einer solchen Vereinfachung der Untersuchungsbedingungen zwecks Erzielung **spezifischer Präzipitation** keine besondere Beachtung geschenkt (z. B. P. TH. MÜLLER, E. P. PICK, MICHAELIS u. OPPENHEIMER, MOLL, WELSH u. CHAPMAN u. a. m.).

Wie das Phänomen der Agglutination, der Lysis etc. von einem gewissen Salzgehalt, der Reaktion und von der Temperatur beeinflusst wird (BORDET, JOOS, EHRLICH u. MORGENROTH, ALTOBELLI u. MEMMO, FRIEDBERGER, LANDSTEINER u. WELECKI,

[1] Nicht nur bei der Präzipitation, sondern auch bei der Agglutination, Lysis, Anaphylaxie etc. müssen die immunisatorisch spezifischen Erscheinungen von den nicht spezifischen (ähnlichen) — « pseudoantitoxischen » resp. « heterogenetischen » — Phänomenen streng unterschieden werden (KRAUS, v. EISLER u. PORTHEIM, v. EISLER u. TSURU, WAKULENKO, RAUBITSCHEK u. WILENKO, KRITSCHEWSKY, P. TH. MÜLLER, FORSSMAN, AMAKO, DŒRR u. PICK, SACHS u. NATHAN, FUKUHARA u. ANDO, TSUNEOKA, BUSSON, LATTES, DŒRR u. RUSS etc.). Ferner sei an dieser Stelle auch auf die Fussnote auf Seite 86 verwiesen. Auch die Feststellung, dass Hirnsubstanzen (Cerebrosiden) imstande sind, Tetanustoxine zu neutralisieren (A. WASSERMANN u. T. TAKAKI 1898), ist nicht als eine immunisatorisch-spezifische Erscheinung, wie die EHRLICH'sche Schule annimmt, aufzufassen, sondern als eine « *pseudoantitoxische* » (P. TH. MÜLLER), was besonders aus den Versuchsergebnissen von K. TAKAKI (1908) hervorgeht.

LANDSTEINER u. REICH, WEIL, MORGENROTH u. ROSENTHAL, LESCHLY etc.), so ist auch das Zustandekommen der Präzipitation von denselben Faktoren abhängig (P. TH. MÜLLER, CENTANNI, THÖNI etc.). Unsere Untersuchungen sind nun stets unter denselben Bedingungen ausgeführt worden, sodass die genannten Umstände ganz unberücksichtigt gelassen werden dürften, was bei der Betrachtung und Deutung unserer Befunde ebenfalls berücksichtigt werden muss.

Die klassischen Untersuchungen über die Bindungsverhältnisse zwischen Präzipitinogen und Präzipitin von EISENBERG (1902) und v. DUNGERN (1903) wurden ausschliesslich mit ungiftigen Eiweisskörpern nicht bakterieller Herkunft als Antigen durchgeführt.[1] Dabei bedienten sie sich ausnahmslos der EHRLICH'schen Absorptionsmethode, d. h. es wurden die Mengen der an der Präzipitation beteiligten Reaktionssubstanzen nach den im Medium noch präzipitatorisch nachweisbar übrig bleibenden Dosen des einen oder des anderen der beiden Reagentien berechnet, während dabei die **Präzipitate** abzentrifugiert und unberücksichtigt gelassen wurden.

In unseren obigen Versuchen wurden umgekehrt nur die **Veränderungen der Menge des Präzipitats**, welches das fassbare Resultat der Präzipitation ist, direkt zahlenmässig (volumetrisch) angegeben; von der Absorptionsmethode machten wir keinen Gebrauch.

Die beiden verschiedenen Methoden: Die indirekte Messung der absorbierten Mengen der Reaktionssubstanzen einerseits und die direkte Bestimmung der Präzipitatmengen andererseits führen, wie später gezeigt werden soll, im grossen Ganzen zu übereinstimmenden Ergebnissen.

WELSH und CHAPMAN (1911) bestimmten die Präzipitatmengen (Hühnereiweiss-Antiserumpräzipitat) gravimetrisch, wobei *«die Niederschläge sorgfältig abgetrennt, gewaschen, getrocknet und gewogen wurden»*. Da man während dieser Prozedur, besonders wegen der beim Waschen der Niederschläge vor sich gehenden Dissoziation der Präzipitate in ihre Komponenten, mit **ungleichmässigen Präzipitatverlusten** rechnen muss, so dürften die Resultate ihrer Versuche kaum verwertbar sein. Da die Menge

[1] EISENBERG benutzte Pferdeserum u. Hühnereiweiss, v. DUNGERN Blutplasma gewisser Krebsarten.

des Präzipitates vor allem von dem Gehalt des umgebenden flüssigen Mediums an Reaktionssubstanzen abhängt (EISENBERG, P. TH. MÜLLER u. a. m.), so ist der volumetrischen Bestimmung der Präzipitatmenge im Gemisch der Reaktionssubstanzen in situ (unter anderem THÖNI 1911—1914) eine ganz andere Bedeutung beizumessen.

Die drei bekannten serologischen Phänomene: Die *Agglutination, Zytolyse* (Hämolyse) und *Präzipitation* sind nur insofern scharf von einander zu trennen, als durch sie serologische Vorgänge in verschiedener Weise in die Erscheinung treten, ebenso die Wirkungen von Opsoninen (WRIGHT), Zytotropinen (NEUFELD) und Anaphylatoxinen (FRIEDBERGER). Ob es sich dabei stets um Reaktionen derselben Antikörper und Antigene handelt, welche nur unter verschiedenen Bedingungen in verschiedener Art der Beobachtung sich darstellen oder ob jedem Phänomen ein bestimmter Antikörper und ein bestimmtes Antigen entspricht, ist noch nicht entschieden. Als Ausgangspunkt für weitere Forschungen nehmen wir vorsichtshalber an, dass die Reaktionssubstanzen bei jedem der genannten Phänomene sich voneinander unterscheiden, d. h. Präzipitinogene, Agglutinogene, Lysinogene einerseits und Präzipitine, Agglutinine, Lysine andererseits ganz verschiedene Substanzen darstellen. Trotz dieser Annahme kann indessen ein Agglutinogen oder Präzipitinogen oder Lysinogen niemals isoliert vorkommen, weil dieselben, wie wir oben nachgewiesen haben, alle mit Eiweisskörpern in enger Beziehung stehen. Da die Agglutination und Lysinwirkung Vorgänge an **Zellen** darstellen und **die Zellen eben stets auch Präzipitinogene enthalten**, so folgt daraus, dass die solche Erscheinungen auslösenden Substanzen niemals von den der Präzipitation zu Grunde liegenden Körpern losgetrennt werden können.[1] Dabei braucht man jedoch nicht ein jedesmaliges Zustandekommen von Präzipitat zu postulieren, denn auch ohne sichtbare Erscheinungen (Präzipitatbildung) können die präzipitatorischen Reaktionssubstanzen doch vorhanden sein und mit einander in Reaktion treten.

---

[1] Selbst wenn die präzipitinogenen Substanzen grösstenteils durch die Koktion von der Zelle getrennt worden sind, müssen die koagulierten Zellbestandteile doch noch **eiweisshaltig, also präzipitinogenhaltig** sein (vergleiche die Agglutinationsproben mit ausgekochten Bakterienleibern, II. Teil, XI. Abschnitt, E).

Bekanntlich stellten manche Autoren seinerzeit die Eiweissnatur resp. Präzipitinogenqualität der Antigene (Lysinogene, Agglutinogene etc.), sowie die der Immunkörper in Abrede (NICOLLE, JACOBY, OBERMAYER u. PICK, ZEBROWSKI, LIEBERMANN u. FENYVESSY, WASSERMANN u. BRUCK, GAEHTGENS, RADZIEVSKY, RÖMER, MUCH u. a. m.), weil sie glaubten, dass die chemische Eiweissreaktion für die Beurteilung der biologischen Eiweissnatur oder das Fehlen der Präzipitation für die Abwesenheit der Präzipitinogene massgebend wären, was absolut unrichtig ist[1] (vergl. auch S. 27 ff). Geht man nun von der oben erwähnten Anschauung aus, so ergibt sich folgerichtig, dass die Reaktionssubstanzen für die Agglutination, Zytolyse, Bakteriolyse etc. nie im isolierten Zustande vorkommen können, sondern als conditio sine qua non mehr oder weniger von den für die Präzipitation beigemischt sind, oder vielmehr dass Agglutinogene, Lysinogene etc. gleichzeitig als Präzipitinogene funktionieren (vergl. S. 31, 99).

Wenn also EISENBERG u. VOLK, JOOS u. a. über die Bindungsverhältnisse bei der Agglutination Tatsachen feststellten, so gelten sie nicht nur für die Agglutination allein, sondern auch für die Präzipitation — höchst wahrscheinlich überhaupt für jede « Antigen-Antikörperverbindung ». Tatsächlich wurde die Präzipitatbildung bei Agglutinationserscheinungen von einigen Autoren als die Ursache der letzteren in den Vordergrund gestellt (KRAUS, PFEIFFER, PALTAUF, NICOLLE, GRUBER, LÖWIT, HINTERBERGER usw., vergl. S. 52). Auch sind die immunisatorisch-lytischen Erscheinungen häufig von Agglutination und Präzipitation begleitet (BORDET u. a. m.)

Im Gegensatze dazu ist die Präzipitation als solche eine reine, einheitliche Erscheinung (ungeachtet des Umstandes, dass die Präzipitinogene möglicherweise auch als Agglutinogene etc. funktionieren können), indem sich zu ihr keine anderweitigen, sichtbaren Phänomene, wie Agglutination, Zytolyse gesellen. Wie mannigfach die Präzipitinogene und die Präzipitine auch sein mögen (M. ASCOLI, v. DUNGERN etc.), so finden sie sich doch alle in ge-

[1] Verschiedene Autoren konnten mit dem Aetherextrakt roter Blutkörperchen die Hämolysine auslösen und rechneten demnach die Lysinogene nicht zu den Eiweisskörpern, sondern zu den Lipoiden (BANG u. FORSSMAN, LANDSTEINER u. v. EISLER, DAUTWITZ u. LANDSTEINER, TAKAKI etc.) Dagegen ist zu bemerken, dass für den biologischen Eiweissnachweis die chemischen Differenzierungsmethoden machtlos sind (vergl. S. 28, sowie S. 98—99).

löstem Zustande vor und produzieren homologe Niederschläge, das Präzipitat, wessen wir bei der Betrachtung und Deutung unserer Versuchsergebnisse ebenfalls bewusst sein müssen.

2. Ueber die bisher bekannten Bindungsverhältnisse im Lichte unserer vorerwähnten Kurventypen.

EISENBERG konstatierte folgendes: «*Bei gleichbleibender Menge der präzipitablen Substanz* (des Präzipitinogens) *wächst mit steigendem Präzipitinzusatz die absolute Absorption des Präzipitins, während der Absorptionskoëffizient (die relative Absorption) sinkt.*» Dieser Befund steht im Einklange mit der ersten und zweiten Phase unserer Bindungskurven beim Bindungsmodus zweiter Ordnung (Fig. 7). Dieselben Ergebnisse wurden auch von P. TH. MÜLLER (1903) bei der Milch-Laktoserumpräzipitation, von CENTANNI (1907) bei der Leberextrakt-Hepatoantiserumpräzipitation erhalten.

Analoge Tatsachen waren früher schon bekannt. EISENBERG u. VOLK (1901) konnten nämlich eine bestimmte Menge Bakterien mit homologem Agglutinin übersättigen, d. h. dieselben mit einer grösseren als zur Agglutination gerade hinreichenden Agglutininmenge beladen, wobei sie beobachteten, dass «*Bakterien, die schon von einer dargereichten Agglutininmenge einen ungebundenen Ueberschuss zurückgelassen haben, bei neuerlichem Agglutininzusatz weiteres Agglutinin zu binden vermögen, sowie dass die Menge des gebundenen Agglutinins immer steigt mit der Menge und Konzentration des dargereichten, dass es also überhaupt keine Maximalverbindung geben kann.*» (EISENBERG, 1903, l. c. S. 269.) Dieser Befund steht also in vollem Einklange mit unserer Feststellung über die IV. Phase zweiter Ordnung, in welcher die Präzipitatmenge bei weiterer Steigerung der Antiserumdosis ebenfalls erhöht wird, sodass in verschiedenem Grade mit Antikörper beladene Präzipitate gebildet werden (vergl. Fig. 8, P_5, P_6 u. P_7, S. 114, sowie Fig. 9 B, *u*, *v*, S. 118).

Bei der Untersuchung des Wesens der Präzipitate kamen wir ebenfalls zu dem Schlusse, dass die Sättigung des Präzipitats mit Antikörper vom Mischungsverhältnis der Reaktionssubstanzen abhängt und bei fortwährend weitergehendem Zusatz von Antikörper immer höhere Werte erreicht (vergl. S. 80). Damit über-

einstimmend machten BORDET, EHRLICH, MADSEN, ARRHENIUS, DANYSZ, MORGENROTH, LANDSTEINER etc. die Beobachtung, dass der Antikörper die Tendenz zeigt, sich mit einer bestimmten Antigendosis in einer weit grösseren Dosis zu verbinden, als sie zur Neutralisation oder zum Zustandekommen der Agglutination, Lysis etc. gerade notwendig wäre. EHRLICH u. MORGENROTH schreiben: «*Rote Blutkörperchen absorbieren mit Energie grosse Dosen von Hämolysinen.*»[1] SALOMONSEN u. MADSEN (1897) haben auch *in vivo* gezeigt, dass der durch Einführung einer bestimmten (kleinen) Menge Toxin bedingte Verlust an Antitoxin bei einem Organismus gegenüber der für die Neutralisierung nötigen Dosis ein unvergleichlich hochgradiger ist.

EISENBERG konstatierte weiter folgendes: «*Bei gleichbleibender Menge des Präzipitins wächst seine Absorption nicht proportionell mit steigendem Zusatz der präzipitablen Substanz, sondern die Erhöhung der Absorption entspricht lediglich der durch die Konzentration der präzipitablen Substanz herbeigeführten relativen Verdünnung des Präzipitins. Die Absorption des Präzipitins zeigt folglich eine stärkere Abhängigkeit von der Menge des Präzipitins als von derjenigen der präzipitablen Substanz.*» Dieser Befund deckt sich mit unserer ersten Phase der Kurve für den Bindungsmodus erster Ordnung, indem dieselbe gegenüber der **beinahe gerade** verlaufenden ersten Phase beim Bindungsmodus zweiter Ordnung eine nach oben **konvexe** Linie darstellt (vergl. Fig. 8, S. 114).

EISENBERG machte dann die Beobachtung, dass die Niederschlagsmenge bei der Einwirkung eines verdünnten antigenen Eiweisses grösser wird, als bei derjenigen eines unverdünnten, und dass die Präzipitation durch Ueberschuss von Präzipitinogen endlich gehemmt wird. Dieses Verhalten dokumentiert sich am deutlichsten in unserer IV. Phase der Kurve beim Bindungsmodus erster Ordnung. Besonders bei der gewöhnlichen Eiweiss-Antieiweisspräzipitation kann sie im Gegensatz zu der bakteriellen

[1] Nach all dem Zitierten ist die Tendenz des Antikörpers nicht zu leugnen, sich in **unendlich** grossen Dosen mit einer bestimmten Menge Antigen zu verbinden (Fig. 8, S. 114). Es kann somit von einer «**Verstopfung**» oder «**Besetzung**» der Antigengruppen durch Antikörper nicht die Rede sein, vergl. S. 57, 91, sowie die Fussnoten auf S. 72, 78 und 115.

ziemlich leicht bis zum gänzlichen Verschwinden des Präzipitats — also bis Null — verfolgt werden (II. Teil, XII. Abschnitt, D). v. DUNGERN (1903), der sich besonders mit dem Bindungsverhältnisse bei bleibender Antiserummenge und steigenden Mengen des antigenen Eiweisses beschäftigte, kam zu denselben Resultaten (l. c. S. 357—366).

Dass die Präzipitation im Ueberschuss des antigenen Eiweisses (Präzipitinogens) «*gehemmt*» wird, ist auch von HALBAN u. LANDSTEINER, KRAUS u. PIRQUET, ROSTOSKI, P. TH. MÜLLER, M. ASCOLI, MICHAELIS,[1] LEERS, MOLL,[2] DEHNE u. HAMBURGER, CENTANNI, KLEIN etc. beobachtet worden.

Parallele Tatsachen sind auch bei der Agglutination festgestellt worden, indem frisch aus Patienten gezüchtete Bakterien sich als schwächer agglutinabel erwiesen, als alte Laboratoriumsstämme (PALTAUF), ebenso zeigten sehr virulente Bakterien eine geringere Agglutinabilität (POLLACI), was abgesehen vom Einfluss der Impedine auf das Vorhandensein von relativ grossen Antigenmengen im Verhältnis zur Antikörpermenge zurückgeführt werden kann.[3]

DEHNE bezeichnete 1907 den Befund, dass ein Präzipitat nur im entsprechenden antigenen Medium, nicht aber im entsprechenden Antiserum, aufgelöst wird, als die «*spezifische Löslichkeit*» und sah darin eines der Argumente für die **spezifische Präzipitation.** Bei der von WILENKO (1910) bei Phytalbuminen beobachteten Präzipitation handelte es sich demzufolge nicht um eine immunisatorisch spezifische, weil er dabei eine Hemmung der Reaktion auch im Ueberschuss des Serums beobachtete. DEAN gab 1912 folgendes an: «*Grosser Ueberschuss, entweder an Antigen oder an Antikörper, hemmt gänzlich die Ausflockung*». Wie aus unseren Untersuchungsergebnissen hervorgeht, konnten

---

[1] Die von diesem Autor 1904 berichtete «*paradoxe Erscheinung bei der Präzipitinreaktion*» konnten wir nicht bestätigen.

[2] MOLL (1904) schreibt, «*dass ein Ueberschuss an reagierender Substanz einen geringeren Effekt auslöst, nicht im Gelöstbleiben des Niederschlages, sondern tatsächlich in einer Hemmung der Reaktion seine Ursache hat.*»

[3] Für die Resultate einer derartigen Untersuchung ist bekanntlich das Verhältnis zwischen Antigen- und Antikörperdosen, also das Bindungsverhältnis, ausschlaggebend. Beim Vorhandensein von genügend grossen Antikörperdosen entspricht die Intensität der Reaktion gewöhnlich der Virulenz der Bakterien (PFEIFFER 1896, Zentralbl. f. Bakt. Orig. Bd. 19, S. 593). Vergl. auch S. 35—36.

wir die **Tendenz der Präzipitationshemmung** nur im Ueberschuss der antigenen Substanzen, aber nie im Ueberschuss des Antikörpers, konstatieren. [1]

Beobachtungen von früheren Autoren über die Präzipitation, welche der III. Phase unserer Kurventypen entsprechen würden, scheinen nicht zu existieren. MOLL (1904) machte bloss von der maximalen Präzipitathöhe aufmerksam, die bei der optimalen Konzentration des Antigens erhalten wird (l. c. S. 584). Allerdings machten WELSH u. CHAPMAN (1911) folgende Beobachtung: « *Nachdem einmal eine gewisse Grenze (und Konzentration) erreicht ist, ist von einer gegebenen Menge Antiserum kein Niederschlag mehr zu erhalten, einerlei wie viel mehr Antigen noch hinzugesetzt wird.* » Bei ihrem Versuche III (l. c. S. 523) wurden nämlich je 0.2 ccm des Antiserums mit 14.4, 36.0, 144.0 und 432.0 mg getrockneten Hühnereiweisses als Antigen vermengt und es ergaben sich nachher 3.2, 3.5, 3.4 und 3.4 mg Präzipitat. Demnach blieb die Präzipitatmenge selbst bei 30-facher[2] Dosis des Antigens dieselbe. Dieser Befund stimmt somit nur teilweise mit unserer III. Phase beim Bindungsmodus erster Ordnung überein. (Wie wir bereits eingangs erwähnt haben, können diese Resultate kaum als beweiskräftig angesehen werden).

Die von den Autoren so genannte « *vollständige Präzipitation* » spielt sich jedenfalls im Bereiche der III. Phase unserer Bindungstypen erster Ordnung ab, wobei die Präzipitatmenge trotz der Zunahme des Präzipitinogens dieselbe bleibt. In einem solchen Falle handelt es sich wirklich um « *vollständige Präzipitation* », d. h. diejenige Präzipitation, bei welcher ein bestimmtes Quantum Antiserum eine maximale Menge Antikörper zur Erzeugung des spezifischen Präzipitats abgegeben hat. Damit ist jedoch nicht

---

[1] Dagegen ist bekannt, dass alte resp. inaktivierte Antisera, in denen das Präzipitin in das « *Präzipitoid* » umgewandelt worden ist, in grösseren Dosen die Präzipitation hemmen (KRAUS u. PIRQUET) oder vielmehr zum Zustandekommen der Präzipitation mehr Antigen erfordern, als frische (I. Teil, IX. Abschnitt).

Die von LANDSTEINER u. PRAŠEK (1911, l. c. S. 74) beobachtete « *Hemmung der Hämagglutination* », welche beim Gebrauch von « *kräftigen Präzipitinseren* » beobachtet worden war, ist der hemmenden Eigenschaft der Präzipitoiden zuzuschreiben.

[2] 14.4 : 432.0 = 1 : 30.

gesagt, dass der Antikörper, wie die oben genannten Autoren mit MYERS (1900) und v. DUNGERN (1902) es annahmen, aus dem lösenden Medium spurlos verschwunden sei.[1]

Nach dem oben Erwähnten stimmen unsere Versuchsergebnisse mit denen früherer Autoren in folgenden Sätzen überein, die uns als Stützpunkte für weitere Betrachtungen über die Präzipitation dienen: 1. Einem bestimmten Quantum eines Antiserums von bestimmter Wertigkeit ist eine bestimmte Menge Antikörper eigen, welche mit einer geeigneten Menge von Antigen verbunden als spezifisches Präzipitat zu Tage tritt (« *precipitable content* » des Antiserums nach WELSH u. CHAPMAN). 2. Die Präzipitatmenge nimmt mit der Zunahme des Präzipitinogens nur dann ällmählich ab, wenn diese Zunahme eine bestimmte Grenze (die III. Phase) überschreitet. 3. Die zur Bildung der maximalen Präzipitatmenge notwendige Menge Präzipitinogen liegt im Bereich der III. Phase, und zwar ist sie hier an keinen bestimmten Wert gebunden; die Menge der antigenen Substanz kann also innerhalb bestimmter Grenzen geändert werden, unbeschadet des Bestehenbleibens der maximalen Präzipitatmenge. 4. Ein gewisses Quantum Präzipitat kann mit verschiedenen Mengen von Präzipitinogen beladen sein, d. h. umgekehrt der Gehalt eines gegebenen Quantums Präzipitat an Antikörpern ist kein bestimmt fixierter, sondern kann innerhalb bestimmter Grenzen variieren (vergl. auch Fig. 4 *j* und *l*, S. 82).

3. Ueber das Wesen der Präzipitation.

Der Entdecker der Präzipitation, KRAUS, der das Phänomen im Jahre 1897 in einem Gemisch von keimfreiem Kulturfiltrate und homologem Immunserum erstmals beobachtete, nahm an, dass es sich bei diesem Vorgang um die Ausfällung von aus den Bakterienleibern stammenden Substanzen durch Immunkörper handle. Er wurde a priori zu dieser Annahme veranlasst durch

[1] Im Gegenteil es muss dabei ein Teil des Antikörpers noch im Medium in gelöstem Zustande enthalten sein, wie dies auch von EISENBERG u. a. festgestellt worden ist (vgl. S. 80, 125, 134 und 135).

die damals bereits bekannte, zuerst von GRUBER als immunisatorisch-spezifisch erkannte Tatsache, dass die Bakterien in Gegenwart von passendem Antiserum in Klümpchen niedergesetzt werden (METSCHNIKOFF, ISSAEFF u. IVANOFF, BORDET, PFEIFFER u. VAGEDES, WIDAL). NICOLLE (1898) beschrieb seine «*spezifischen Präzipitate*» sogar folgendermassen: «*Ces amas sont absolument semblables à des amas microbiens; il serait impossible, si l'on n'était prévenu, de les en distinguer. Ils sont brillants, irreguliers, comme composés de particules separées, d'aspect granuleux, mais soudées et comme fondues entre elles. On jurerait qu'il s'agit de microbes accolés ....*» (l. c. S. 166).

Auch NEUFELD schrieb 1902: «*Es scheint also ein allgemeines Gesetz zu sein, dass ein Serum, welches eine Bakterienart zu spezifischer Agglutination bringt, in einer Flüssigkeit, in der genügende Menge von Körpersubstanz derselben Bakterien in Lösung enthalten sind, einen Niederschlag hervorruft.*»

So war auch das «*Bakterienkoagulin K*» von E. P. PICK (1902, l. c. S. 397), welches gegenüber dem durch Alkohol gefällten «*Bakterienkoagulin A*» steht, nach seiner Auffassung nichts anderes als durch Antiserum gefällte Bakteriensubstanzen.[1]

Ueber die Präzipitation bei ungiftigen Eiweisskörpern, welche zuerst von TSCHISTOWITSCH (1899) und BORDET (1899) nachgewiesen wurde, sprachen sich BORDET u. GENGOU (1901) folgendermassen aus: «*Très généralement, en effet, le sérum d'un animal, d'espèce A, injecté de sérum d'espèce B, précipite ce sérum B*» (l. c. S. 143). So hat auch z. B. v. DUNGERN (1901—1902) mit Hilfe des Kupfernachweises in seinem Präzipitat «*Hämocyanin*» (also Octopusplasma), welches als Antigen gebraucht wurde, nachgewiesen, und deutete diese Tatsache in dem Sinne, dass der Antikörper das Antigen, also das Octopusplasma als eine sichtbare Masse (Präzipitat) gefällt hätte. CALMETTE u. MASSOL (1909) äusserten sich ebenfalls dahin, dass das Cobragift durch das Antitoxin gefällt werde.

Die Seitenkettentheorie erklärte dann, dass der Antikörper mit seiner haptophoren Gruppe das Antigen gefangen und mit

[1] Dass diese Auffassung irrig ist, geht aus dem Wesen der Präzipitation hervor. Andererseits hatte PICK in dem Bakterienkoagulin das chemisch aktive Agens, in dem Serumkoagulin das passive Komplex angenommen (l. c. S. 357).

seiner ergophoren Gruppe dasselbe als Präzipitat gefällt hätte. Die grösste Mehrzahl der Autoren teilte diese Ansicht (P. TH. MÜLLER 1902, MICHAELIS u. OPPENHEIMER 1902, WASSERMANN 1903, W. A. SCHMIDT 1908 etc.).

Nach dem Studium der Bindungsverhältnisse hatte sich dagegen EISENBERG (1902) folgendermassen geäussert: «*Beim Präzipitationsvorgange treten beide reagierenden Substanzen zu einer Verbindung zusammen, die unter gegebenen Bedingungen ausfällt.*» Damit wurde zum ersten Male gesagt, dass das Präzipitat nicht nur das Antigen, sondern auch den Antikörper enthält. Ebenfalls hatte LEBLANC (1901) behauptet: «*Le précipité est le resultat de l'union des deux.*» Damals wurde jedoch kein direkter Nachweis dafür erbracht, dass das **fertige Präzipitat** aus den beiden Reaktionssubstanzen besteht. Daher war es für PAUL THEODOR MÜLLER (1902) seinerzeit «*eine Ueberraschung*», als er im opalisierenden Waschwasser des Laktoserum-Präzipitats beide Reaktionssubstanzen nachweisen konnte (l. c. S. 151).

Dass Blutkörperchen mit hämolytischen Ambozeptoren zwar unsichtbar doch verbunden sind, ohne dass dabei die Hämolyse eintritt, wurde durch EHRLICH u. MORGENROTH (1899—1901) nachgewiesen, und dass die Bakterien mit Agglutinin verbunden sind, ohne dass dabei die Agglutination zu Tage tritt, durch JOOS (1901), EISENBERG u. VOLK (1901) etc. Darnach schrieb KRAUS im Jahre 1904: «*Der grösste Teil der Autoren nimmt jetzt an, dass die zur Immunisierung verwendete Substanz das aktive Agens sei. Das passive Reagens ist die Substanz im Immunkörper.*» Nichtsdestoweniger hat er seine aprioristische Annahme nicht verlassen. Das, was bei der Präzipitation sichtbar ist, sei *die gefällte antigene Substanz,* während der Antikörper in einer unsichtbaren Form daran gebunden sei, genau wie die Agglutinine in unsichtbarer Form an Bakterien oder die hämolytischen Ambozeptoren an Blutkörperchen haften. In der durch Antikörper bewirkten Fällung antigener Substanzen wurde also immer noch das Wesentliche der Präzipitation erblickt (vergl. KRAUS, Ueber spezifische Niederschläge, 1904, S. 594).

Andererseits demonstrierten aber OBERMAYER u. PICK und PICK (1902—1906), dass die gekochten — also die von fällbaren Substanzen befreiten — Eiweisslösungen mit einem durch Nativeiweiss ausgelösten Antiserum präzipitatorisch reagieren.

JACOBY (1902) hat auch gezeigt, dass das durch Trypsinverdauung gereinigte Ricingift, welches chemischer Eiweissreaktionen entbehrte, mit Antiricinserum Präzipitat bildet. Damals war durch UHLENHUTH (1900) schon bekannt geworden, dass eine 1 : 50000 verdünnte native Eiweisslösung, welche keine chemischen Eiweissreaktionen mehr gibt, noch sehr deutlich auf dem Wege der Präzipitation nachweisbar ist.

Angesichts dieser Befunde war es fast ausgeschlossen, dass der sichtbare Anteil des Präzipitats aus den antigenen Flüssigkeiten stammen könnte. Jedoch fehlte der direkte Nachweis dafür, dass das Antigen lediglich als unsichtbarer Bestandteil im Präzipitat gebunden ist.

WELSH u. CHAPMAN (1909, 1911) vertreten nun eine andere Anschauung und zwar, dass das Präzipitat hauptsächlich aus Antiserum besteht, und dass das Antigen auf das Antiserum «*fällend*» wirkt. Sie behaupten, dass «*es unrichtig ist, zu sagen, dass das Präzipitin des Antiserums das Antigen präzipitiert.*» «*Das Antigen selbst aber*», meinen diese Autoren, «*ist wahrscheinlich wenig — wenn überhaupt — in Präzipitat vorhanden.*» Nach ihnen ist also das Antigen zum Mindesten kein notwendiger Bestandteil des Präzipitats. Im gleichen Sinne äusserten sich auch LINOISSIER u. LEMOINE, MARAGLIANO, MOLL,[1] ferner DOERR u. MOLDOVAN (1910), welch letztere bemerkten, «*dass bei grossen Antigenmengen etwas mitgerissenes Präzipitinogen als Anaphylaktogen im Präzipitat nachweisbar bleibt.*» Dagegen sind FRIEDEMANN u. FRIEDENTHAL, FRANCESCHELLI etc. der Ansicht, dass das Präzipitat weder aus dem Antigen, noch aus dem Antikörper, sondern aus unspezifischem Eiweiss, welches erst durch die Antigen-Antikörperverbindung niedergeschlagen wird, besteht. Von diesen Autoren wurde also die gesetzmässige Beteiligung des Antigens und Antikörpers an der Präzipitatbildung (EISENBERG) gänzlich unbeachtet gelassen.

Gestützt auf unsere vorerwähnten Versuchsergebnisse, und zwar besonders diejenigen über die Präzipitate (S. 78) und Bindungs-

---

[1] MOLL (1904) meinte, dass «*das Präzipitat zum allergrössten Teile aus den Eiweisskörpern des Immunserums stammt, womit jedoch nicht in Abrede gestellt werden soll, dass in einzelnen Fällen in das Präzipitat auch Bestandteile der fällenden Eiweisslösung eingehen.*» Nach ihm ist das «**Präzipitat**» *die in unlöslicher Form ausgefällte Modifikation des* «**Präzipitins**».

verhältnisse und ferner die damit in Einklang stehenden Befunde der Untersuchungen früherer Autoren dürfte nun das Wesen der Präzipitation folgendermassen aufgefasst werden:

Die spezifische Präzipitation ist weder eine durch Antikörper verursachte Ausfällung antigener Substanzen, noch eine durch Antigen herbeigeführte Abscheidung des Antikörpers, sondern das sichtbare Resultat der gesetzmässigen Bindung zwischen Präzipitinogen und Präzipitin, wobei jedoch der Antikörper — oder die Eiweisssubstanz mit Antikörpernatur — allein sichtbar in die Erscheinung tritt. Falls das Antigen auch sichtbar wird,[1] bildet dieser Vorgang doch nichts Wesentliches bei der Präzipitation.[2]

4. Weitere Auseinandersetzungen über das Wesen der Präzipitation.

Das Vorkommen von zwei Bindungsarten zwischen Präzipitinen und Präzipitinogenen. — Definition der Präzipitation. — Die zonale Reaktion. — Spezifische Affinität oder Attraktion zwischen Präzipitinogenen und Präzipitinen. — Begriff der Avidität, Wertigkeit etc. — Die Identität der Agglutination mit der Präzipitation.

Aus den vorerwähnten Befunden über die Bindungsverhältnisse geht hervor, dass sich die Reaktionssubstanzen nur bei bestimmten Mengenverhältnissen verbinden, um das Präzipitat zu bilden. Anderenfalls bleiben sie in gelöstem Zustande. Dabei erhebt sich die Frage, ob sie als solche im Medium koëxistieren oder aber trotz dem Fehlen der Präzipitatbildung sich in einem gebundenen Zustande befinden. Diese Frage wurde bisher wenig berücksichtigt. Wie wir in der Diskussion 5 und 6 unter Abschnitt III (I. Teil) angeführt haben, sprachen die meisten Autoren ohne

[1] Z. B. bei der Milch-Laktoserumpräzipitation von BORDET oder von P. TH. MÜLLER.

[2] Bezüglich der Angaben von P. TH. MÜLLER hatte MOLL bereits bemerkt, dass « *beim Optimum der Ausfällung die über dem Präzipitat stehende klare Flüssigkeit zwar kein Kasein mehr enthielt, wie die Wirkungslosigkeit von Labzusatz bewies, wohl aber imstande war, mit neuen Serummengen einen Niederschlag ausfallen zu lassen.* »

weiteres von der Koëxistenz des Präzipitinogens und Antikörpers in einem Medium (S. 57).

Dass diese Ansicht nicht richtig ist, haben wir bereits durch den Nachweis festgestellt, dass der Präzipitinogengehalt in einem klar filtrierten Extrakte einer mit Pneumokokken infizierten Lunge erst nach der Vernichtung der antagonistisch bindenden Substanzen (sowohl der Impedine, als auch der Antikörper im weiteren Sinne des Wortes) in vollem Masse konstatierbar wird (Tab. 52, S. 67). Hieraus folgt also ohne weiteres, dass sich Präzipitinogene und Präzipitine trotz dem Fehlen der Präzipitatbildung doch in gebundenem Zustande befinden.[1]

Weitere Belege für die obige Ansicht bilden folgende Tatsachen: 1. Agglutinine und Bakterienleiber können verbunden sein, ohne dass die Agglutination oder Präzipitation zutage treten (BORDET, JOOS). 2. Rote Blutkörperchen und hämolytische Ambozeptoren verbinden sich, ohne dass Präzipitatbildung erfolgt EHRLICH u. MORGENROTH). 3. Die hämagglutinierende und hämolytische Eigenschaft eines normalen Serums (z. B. Aalserums) kann durch Zusatz eines Antiserums (z. B. Antiaal-Kaninchenserums) aufgehoben werden, ohne dass dabei spezifische Niederschläge produziert werden (CAMUS u. GLEY 1898, KOSSEL 1898, BORDET, TCHISTOVITCH 1899, DONATH u. LANDSTEINER 1901 etc.).[2] 4. Durch die Vermischung von Präzipitinogen und Präzipitin — ohne Präzipitatbildung — entsteht das Phänomen der «**Komplementablenkung**», was auf Grund einer Antigen-Antikörperbindung möglich ist (BORDET u. GENGOU, GAY, MORESCHI, WASSERMANN u. BRUCK, FRIEDBERGER, SCHÜTZE u. a.). Selbst LIEFMANN (1906), welcher die Präzipitatbildung als die notwendige Bedingung für diese Reaktion bezeichnete, hatte konstatiert, dass das einmal gebundene Komplement nicht mehr frei wird bei der durch Ueberschuss des Antigens bewirkten Auflösung des Präzipitats. Nach der Sedimentierung des Präzipitats stellten FRANCESCHELLI (1909), WEIL u. SPÄTH (1911) mit der überstehenden Flüssigkeit die Komplementablenkung fest (und der erste schloss daraus, dass noch Antikörper im Medium übrig bleibt).

---

[1] Siehe auch II. Teil, IV. Abschnitt.

[2] Ausserdem ist bekannt, dass bei der Neutralisierung von Toxin und Antitoxin die Präzipitation ganz fehlen kann.

Damit dürfte sicher gestellt sein, dass zwischen Präzipitinogen und Präzipitin 2 Bindungsarten vorkommen: 1. Die Bindung mit Präzipitatbildung, d. h. diejenige Bindung, welche im Bereiche der 4 Bindungsphasen vor sich geht (Fig. 9 A, *b—h*) und 2. die Bindung ohne Präzipitatbildung, d. h. diejenige, welche ausserhalb der 4 Bindungsphasen liegt (Fig. 9 A, *i—l*; Fig. 9 B, *b—l*). Es ist dieser Unterschied jedoch nicht **qualitativ**, sondern bloss **quantitativ** aufzufassen. Bisher nahm man an, dass «*Bindung*» und «*Fällung*» zwei qualitativ verschiedene Vorgänge seien (BORDET, JOOS, EHRLICH). Nach unserer Auffassung können unsichtbare Verbindungen zwischen Präzipitinogen und Präzipitin niemals qualitativ in die sichtbare Verbindung (Präzipitat) umgewandelt[1] werden, solange die Mischungsverhältnisse nicht adäquate sind, d. h. solange die Bindung (quantitativ) ausserhalb der 4 Bindungsphasen liegt. Die Präzipitatbildung ist demnach mehr als eine Antigen-Antikörperbindung, sie ist der Ausdruck derjenigen Bindung, bei welcher sich der auf das Antigen reagierende Antikörper in unlöslicher Form abscheidet (vgl. das Wesen der Präzipitation, S. 133).

Durch die Absorptionsmethode wurde nachgewiesen, dass ein Gemisch von Antigen und Antikörper enthaltenden Flüssigkeiten nach der Entfernung der darin erzeugten Niederschläge eine weit schwächere Konzentration der beiden Reagentien aufweist als vor der Präzipitation (EISENBERG 1901). Dieser Rest der Reaktionssubstanzen im lösenden Medium war manchmal so gering, dass er manchen Experimentatoren entging (z. B. MYERS 1900, v. DUNGERN 1903 etc.)

Umgekehrt haben wir festgestellt, dass die Reaktionssubstanzen in den Präzipitaten in einem konzentrierteren Zustande enthalten sind, als in den flüssigen Medien, durch deren Vermischung das Präzipitat entsteht. Von einer winzig kleinen Menge Präzipitat, z. B. 0.0015 ccm in Tabelle 53, konnte das Präzipitinogen fast in derselben Menge, welche zu der Präzipitation verwendet wurde, abgespalten werden (S. 72). Andererseits haben wir die Tatsache, dass das Vermischen eines Präzipitats mit dem entsprechen-

[1] Wie z. B. BORDET (1899) und JOOS (1901) die unsichtbare Bakterien-Agglutininverbindung durch Zusatz von Salz in die sichtbare Form, also agglutinierte Bakterien überführten.

den Antiserum eine Zunahme des Niederschlages bedingt, so aufgefasst, dass sich der Antikörper an der Stelle, wo das Antigen vorhanden ist, in einer konzentrierten und darum sichtbaren Form angesammelt hat (Fig. 4, *j* und *k*, S. 82). Daher dürfte «**die spezifische Präzipitation**» folgendermassen definiert werden:

Die Präzipitation ist der sichtbare Ausdruck für den gesetzmässigen Zusammentritt und die gegenseitige Fixierung von gelöstem Antigen und gelöstem homologem Antikörper zu einer Verbindung unter der Bedingung, dass die damit verbundene Konzentrationssteigerung ihrer beiden Komponenten einen so hohen Grad erreicht, dass sie als unlösliche Masse ausfallen und zwar so, dass die Kon-





A Fig. 10. *B*

Gleichmässige Verteilung der Reaktionssubstanzen im Antiserum *(A)* und im Filtrate *(F)* im Augenblicke der Schichtung.

Gegenseitige autodynamische Konzentrierung und Fixierung der Reaktionssubstanzen an der Berührungsfläche der beiden Flüssigkeiten infolge der spezifischen Affinität (Avidität).

zentrierung des Antikörpers immer den sichtbaren Anteil dieser Verbindung bedingt, während die des Antigens unsichtbar erfolgen kann.

Gemäss dieser Auffassung vom Vorgange der Präzipitation ist es naheliegend, anzunehmen, dass beim Schichten der antigenen Flüssigkeit und des homologen Antiserums die Moleküle der Reaktionssubstanzen nach der Berührungsfläche der Lösungsmittel hin wandern, um dort schliesslich ihre stärkste Konzentration zu erreichen, während in den übrigen Flüssigkeitsschichten ein sukzessives Abnehmen des Konzentrationsgrades stattfinden muss. In obenstehenden schematischen Figuren (Fig. 10 A und B)

soll unsere Vorstellung über diese Konzentrationsänderung in den Medien zur Veranschaulichung gebracht werden.

Ungeachtet dieser gegenseitigen Erhöhung des Konzentrationsgrades an der Berührungsstelle (Fig. 10 B) können sich Bindungsverhältnisse einstellen, die noch immer ausserhalb der 4 Bindungsphasen, d. h. unter der Schwelle der Niederschlagsbildung liegen — was einen negativen Ausfall der Schichtprobe bedingt.[1] Sobald aber die gegenseitige Konzentration im Bereiche der 4 Bindungsphasen erfolgt, d. h. mit anderen Worten, sobald die Konzentration des Antikörpers einen bestimmten Grad erreicht, so tritt sie als Präzipitation in die Erscheinung. Letztere Bedingungen liegen bei der positiven Schichtprobe vor.

Je verdünnter die Lösungen sind, ein desto längerer Zeitraum verstreicht nach der Schichtung bis zum ersten Auftreten der Reaktion, eine Tatsache, die als ein Kriterium für die gegenseitige Konzentrierung und Fixierung der Reaktionssubstanzen bezeichnet werden kann.

NB. Nach unseren bisherigen Untersuchungsergebnissen betrug die Zeitdauer bis zum ersten Auftreten der Ringe meist höchstens 3 Stunden. Dabei wurden die Reagentien in Mengen von 0.05 bis 0.1 ccm in Eprouvetten mit ca. 5 mm Durchmesser geschichtet und bei Zimmertemperatur gehalten.

Zur Erklärung der Tatsache der gegenseitigen Konzentrierung und Fixierung der Reaktionssubstanzen muss eine besondere «**Affinität**» oder «**Attraktionskraft**» angenommen werden, welche zwischen den beiden Reaktionssubstanzen herrscht. Ob diese Kraft als rein chemische, wie EHRLICH annahm, oder ob sie als physikalische, wie BORDET befürwortete, aufzufassen sei, wissen wir noch nicht. Dass diese Kraft in ihrer Aeusserung vor allem durch die **Artspezifizität antigener Eiweisskörper** bedingt ist, muss hier als punctum saliens hervorgehoben werden; denn eben dadurch unterscheidet sich die serologische Affinität von anderen physikalisch-chemischen Attraktionskräften. ARRHENIUS (1906), der die serologischen Vorgänge, wie Toxin-Antitoxinneutralisation, Agglutination, Präzipitation etc., nach chemisch-physikalischen Grundsätzen mit Hilfe von Formeln zu erklären versuchte und befriedigende Resultate

[1] Selbst in einem solchen Falle kann die gegenseitige Konzentrierung und Fixierung der Reaktionssubstanzen doch noch dadurch sinnfällig gemacht werden, dass das Antigen statt im gelösten Zustande in Form von Zellen zur Verwendung kommt, welche dann agglutiniert werden.

erzielt hatte, musste doch gestehen, dass *« eine schwer zu erklärende Sache die Spezifität der Agglutinine »* ist (l. c. S. 96). An einem anderen Orte seiner Arbeit äusserte er sich auch folgendermassen: *« Eine Eigenschaft der Antikörper, nämlich ihre Spezifität, erinnert an das Verhalten anorganischer Kolloide, nur (oder hauptsächlich) entgegengesetzt geladene Kolloide auszufällen. Aber während das positive Kolloid Ferrihydrat von all den vielen negativen Kolloiden angegriffen wird, agglutiniert der Typhus-Bazillus nur durch Typhus-Agglutinin .... Die « Kolloid-Theorie » erweist sich also von geringem Nutzen »* (l. c. S. 107).

Nach NEISSER u. FRIEDEMANN (1904) werden die mit Agglutinin verbundenen Bakterien zwischen den Elektroden zusammengeflockt, während die nicht mit Antikörpern behandelten Bakterien negativ geladen sind und somit zur Anode wandern. Nach P. SCHMIDT (1913) sollen sich die mit *« eiweissfreiem Agglutinin »* beladenen Bakterien bei der Kataphorese genau so wie frische Bakterien verhalten, was indessen auch von der Reaktion der Medien abhängig ist (LANDSTEINER u. JAGIČ 1904). Nach HENRI und Frau GIRARD-MANGIN (1904) sollen die negativen Kolloide genau denselben agglutinierenden Einfluss wie die positiven ausüben.[1] Analoge Untersuchungen mit Präzipitinogenen, Präzipitinen und Präzipitaten scheinen bisher noch nicht gemacht worden zu sein.

Unser Befund, dass die Präzipitinogene erst nach einer 30 Minuten lang dauernden Koktion fast ganz von den Präzipitaten abgespalten werden, legt den Gedanken nahe, zu prüfen, ob nicht eine Wärmeabgabe (latente Wärme) bei der Präzipitation zu konstatieren wäre, um so mehr, wenn die Antigen-Antikörperbindung — wie die EHRLICH'sche Schule behauptet — nach einfachen physikalisch-chemischen Gesetzen vor sich gehen sollte.[2]

So wenig die Natur der Attraktionskräfte zwischen Antigen und Antikörper erforscht ist, so steht doch fest, wie oben erwähnt, dass diese durch ihre **Artspezifizität** determinierte Affinität mit den bisher bekannten physikalisch-chemischen Affinitäten wohl

[1] Zitiert nach ARRHENIUS, l. c. S. 107.

[2] ARRHENIUS hatte allerdings bei einer Tetanolysin-Antitoxinbindung angegeben, dass die Reaktionswärme berechnet werden kann (l. c. S. 119). Bei der Präzipitation ist der Nachweis der latenten Wärme noch nicht erbracht worden.

verglichen, jodoch nicht identifiziert werden darf; **denn weder chemische noch physikalische Methoden sind imstande, die Artspezifizität der Eiweisskörper zu demonstrieren.**

NB. Wenn WILENKO (1910) es für möglich hält, «*dass es sich um eine allgemeine biologische Reaktion handelt, die sich darin äussert, dass pflanzliche Eiweisskörper, mit den tierischen zusammengebracht; unter Niederschlagsbilduug reagieren*», so möchten wir noch einmal Gelegenheit nehmen, darauf hinzuweisen, dass eine derartige Präzipitation, sollte sie in Wirklichkeit vorkommen, mit der immunisatorischen (also spezifischen) nichts zu tun hat (hierzu vergleiche noch die Fussnote auf S. 121).

Die Versuche von Autoren, die Artspezifizität der antigenen Substanzen (der Eiweisskörper) zu vernichten, sind bis jetzt noch nicht mit Sicherheit gelungen (OBERMAYER u. PICK, FREUND, LANDSTEINER u. PRAŠEK, LANDSTEINER u. JABLONS, BUSSON etc.).

Was den Begriff der **Avidität** anbetrifft, so ist derselbe immer noch nicht scharf präzisiert. EHRLICH sagte 1885 in seiner Arbeit: «*Das Sauerstoff-Bedürfnis des Organismus*» folgendes:

«*Es kann als festgestellt gelten, dass die lebenden Gewebe, resp. ihre Zellen, den Blutsauerstoff mit einer gewissen Kraft an sich reissen und aufspeichern, um ihn dann nach noch unbekannten Gesetzen zu verwenden. Es wird diese Sauerstoffgier im allgemeinen dadurch erklärt, dass das lebende Protoplasma befähigt ist, mit dem O eine chemische Bindung einzugehen, die naturgemäss nach der Art der Organe eine verschiedenartige sein muss. Lässt sich doch a priori erwarten, dass die höchstorganisierten Elemente, z. B. Ganglienzellen, Muskelfasern, den Sauerstoff energischer binden, als mehr indifferente Gewebe. Ich habe nun versucht, diese Sauerstoffavidität für die einzelnen Organe annähernd zu bestimmen* usw.» (l. c. S. 1—2).

In seiner Mitteilung über die Konstitution des Diphtheriegiftes (1898) hört man ihn öfters von der «*Avidität des Toxins*», «*Aviditätserhöhung*», «*Aviditätsverringerung*» etc. sprechen, doch wurde die Bezeichnung «*Avidität*» noch nicht durch eine Definition in ihrer Begriffsbestimmung fixiert.

In seinen Aviditätsstudien an Hämolysinen und Agglutininen äusserte sich P. TH. MÜLLER folgendermassen:

«*Ich möchte dabei gleich von vornherein vorausschicken, dass ich mit dem Ausdruck Avidität oder Affinität nichts über die Natur des Vorganges präjudizieren möchte, der sich zwischen Antigen und Antikörper abspielt, sondern dass damit nur das mehr minder intensive Bestreben dieser Substanzen bezeichnet werden soll, aufeinander einzuwirken, einerlei ob es sich dabei um chemische Bindung, um Lösungsvorgänge, um Ab- oder Adsorptionsprozesse handeln mag. Dabei soll als Mass dieser Vereinigungstendenz beider Komponenten einerseits*

die Schnelligkeit, mit welcher dieselbe erfolgt, also die sogenannte Reaktionsgeschwindigkeit, andererseits die Vollständigkeit der Bindung oder Absorption betrachtet werden » (l. c. S. 63).

Derselbe Autor schrieb 1908 unter dem Titel: « *Weitere Affinitätsstudien an Agglutininen* » folgendes:

« *Wie in unserer ersten Abhandlung sei auch hier wieder das Wort «Affinität» ohne Rücksicht darauf gebraucht, ob diese Bindung zwischen Agglutinin und Bakterienrezeptoren als echter chemischer Prozess aufzufassen ist oder nicht, und soll dasselbe nur als Ausdruck der Tatsache dienen, dass diese beiden Komponenten sich mit gewisser Kraft zu vereinigen suchen und nach der Vereinigung ihrer Trennung einen gewissen Widerstand entgegensetzen, der eben durch die Wirkung der höheren Temperatur zum Teil überwunden wird* » (l. c. S. 251).

DŒRR u. MOLDOVAN (1910) schreiben folgendes:

« *Ebenso wie über die Natur von Präzipitinogen und Präzipitin herrscht auch über die Beteiligung beider an der Niederschlagsbildung noch keine völlige Klarheit. Dies mag zum Teil in der Eigentümlichkeit der Reaktion begründet sein, welche, je nach der Quantität der reagierenden Körper, der Avidität und Wertigkeit des Präzipitins, der Zusammensetzung und eventuell auch je nach dem Volum des Reaktionsmediums quantitativ und qualitativ differiert* » (l. c. S. 130).

MORGENROTH u. ROSENTHAL bemerkten 1912 über die Avidität folgendes:

« *Wir haben damals in Ergänzung der bereits vorliegenden Uutersuchungen von MORGENROTH, MUIR, PHILOSOPHOW in mannigfach variierten Versuchen gezeigt, dass neben den Faktoren der Zeit, der Temperatur und der Beschaffenheit des Mediums für die Reversibilität der Ambozeptor-Erythrozytenverbindung auch besondere Zustandsformen der reagierenden Komponenten (Ambozeptoren und Rezeptoren), die kurz mit dem Begriff der «Avidität» charakterisiert worden sind, von wesentlicher Bedeutung sind* » (l. c. S. 88).

Aus dem oben Zitierten geht deutlich hervor, dass der Begriff der **Avidität** ein ziemlich unbestimmter und verschwommener ist. Um Missverständnissen zu begegnen, halten wir es für zweckmässig, im Folgenden genau anzugeben, was wir darunter verstehen. Bei dieser Gelegenheit seien auch einige im Zusammenhang damit stehende termini technici präzisiert:

1. **Spezifische Affinität (Attraktionskraft).** Darunter verstehen wir die anziehende Kraft oder Energie, welche zwischen antigenen Substanzen (d. h. Eiweisskörpern oder deren Modifikationen, die die **Artspezifizität** des Eiweisses beibehalten) und durch die immunisatorischen Vorgänge entstandenen, antagonistischen Substanzen, den Antikörpern, herrscht.

NB. Demzufolge sind die Attraktionskräfte, die z. B. zwischen

Gewebszellen und Sauerstoff oder zwischen Tetanusgiften und Hirnsubstanzen verschiedener normaler Tiere wahrnehmbar sind, keine spezifischen im Sinne der Immunität. Es ist noch zu bemerken, dass die immunisatorische Spezifizität resp. die Artspezifizität durch die «Gruppenreaktion» determiniert wird, ein Verhalten, welches für die Begriffsbestimmung der **Spezifizität** von grosser Wichtigkeit ist.

2. **Spezifische Bindung.** Darunter verstehen wir den durch die spezifische Affinität bedingte, unter einer bestimmten Gesetzmässigkeit (Bindungsverhältnis) vor sich gehenden Vorgang des Zusammentrittes der beiden Reaktionssubstanzen, wobei sich die Affinitäten nur unter den gegebenen Bedingungen gegenseitig neutralisieren, paralysieren oder äquilibrieren.

NB. Durch die spezifische Bindung werden die serologischen Phänomene, wie Agglutination, Lysis, Präzipitation, Anaphylaxie etc. bedingt, jedoch können ähnliche Erscheinungen auch durch andere unspezifische Ursachen hervorgerufen werden.

3. **Spezifische Verbindung.** Darunter verstehen wir ein durch die spezifische Bindung entstandenes, fassbares Resultat, welches in einer bestimmten Gesetzmässigkeit aus den beiden Komponenten zusammengesetzt ist. Die spezifischen Verbindungen können unter Umständen einerseits als **Antigen,** andererseits als **Antikörper** funktionieren, sobald der Gleichgewichtszustand der Aviditäten der beiden Komponenten geändert wird, d. h. die spezifischen Verbindungen funktionieren immunisatorisch **amphoter.** Ein eklatantes Beispiel davon liefern die spezifischen Präzipitate. Wir kennen also weder «*Verankerung*» noch «*Verstopfung*».

4. **Moleküle der Antigene** resp. **Antikörper.** Darunter wird ein supponiertes, weiter untrennbares Teilchen des Antigens resp. Antikörpers verstanden, dessen Affinität unter gleichen Bedingungen als immer dieselbe (d. h. einheitlich) angenommen wird.

NB. Zufolge dieser Definition ist eine weitere Differenzierung der Begriffe «Toxin» resp. «Antikörper» nur dann zulässig, wenn man unter sonst gleichen Bedingungen (Mischungsverhältnis, Temperatur, Reaktion, Zeitfaktor, Tierart etc.) verschiedene spezifische Affinitäten oder differente physiologische Erscheinungen nachgewiesen hat, wie z. B. bei Trennung der Tetanustoxine in die Tetanolysine und Tetanospasmine. Dagegen sind die von EHRLICH angegebenen Fraktionen von Diphtherietoxinen in Proto-,

Deutero-, Tritotoxinen, Toxonen etc. nicht als die wirklich existierenden Bestandteile eines Diphtherietoxins, sondern als den Ausdruck der durch verschiedene Untersuchungsbedingungen herbeigeführten Antigen-Antikörperbindungen verschiedener Stufen zu verstehen.

Dasselbe gilt auch für die von P. TH. MÜLLER (1908) befürworteten verschiedenen Fraktionen der Agglutinine eines agglutinierenden Serums. Die Ergebnisse der Untersuchungen von MADSEN, ARRHENIUS, DREYER etc. sowohl *in vivo* als auch *in vitro*, sowie die der mit einheitlichen chemischen Substanzen angestellten[1] sprechen gegen die von EHRLICH vertretene «*Pluralität der Toxine und Antitoxine*».

5. **Wertigkeit des Antiserums** oder **Konzentration der antigenen Flüssigkeit.** Dieselbe ist durch die in einer bestimmten Menge des Mediums enthaltene Anzahl Moleküle, also durch relative Werte, determiniert.

6. **Gehalt des Mediums an Reaktionssubstanzen.** Derselbe ist die durch Wertigkeit (Konzentration) und Menge bedingte absolute Anzahl der vorhandenen Moleküle.

7. **Avidität.** Darunter verstehen wir eine Massenwirkung der Molekular-Affinitäten, die einerseits durch die absolute Anzahl der vorhandenen Moleküle (also den Gehalt), andererseits durch die relative Anzahl derselben (also die Wertigkeit resp. Konzentration) determiniert wird, vorausgesetzt, dass die anderen Faktoren, wie Zeit, Temperatur, Reaktion, Salzgehalt etc. dieselben bleiben.

Wenn bei einer Untersuchung die Mengen der Reaktionssubstanzen dieselben bleiben, dann zeigt die Avidität gleichzeitig die Wertigkeit resp. Konzentration der Reagentien. Wenn aber die Wertigkeit resp. Konzentration konstant gewählt sind, dann geben die Aviditäten gleichzeitig die Mengen der die Reaktionssubstanzen enthaltenden Flüssigkeiten an, weil für das Zustandekommen der Erscheinungen nicht die Konzentration, sondern der ganze Gehalt an Reaktionssubstanzen die Hauptrolle spielt.

---

[1] ARRHENIUS u. MADSEN konnten z. B. bei der Neutralisation von Ammoniak mit Borsäure ebenfalls dasselbe Verhalten nachweisen, welches von EHRLICH bei der Diphterietoxin-Antitoxinneutralisation beobachtet worden war, wonach also «*verschiedene Partial-Ammoniaken*» per analogiam von «*Partialtoxinen*» angenommen werden müssten (ARRHENIUS, l. c. S. 116). Eine derartige Annahme ist natürlich nicht zulässig.

NB. Der Vergleich der Attraktionskräfte zwischen zwei antigenen Substanzen (X und Y) wird nur dann ermöglicht, wenn X und Y zusammen in einem Medium mit Antikörper zur Verbindung gebracht werden (vergl. die Versuche von v. DUNGERN, MOXTER, LONDON, LANDSTEINER u. STURLI, NEISSER u. SHIGA etc.), sonst sind die Befunde wegen der ungleichmässigen Aviditätsänderungen (Dissoziation und Bindung verschiedenen Grades) nicht verwertbar (vergl. die Versuche von WEIL u. SPÄT, ROSENTHAL, KRAUSS etc.).

Was die Agglutination und Präzipitation anbetrifft, so stellen sie zwei voneinander gänzlich verschiedene Phänomene dar. Dabei darf nicht ohne weiteres angenommen werden, dass die Vorgänge, welche diesen beiden Phänomenen zu Grunde liegen, ebenfalls wesentlich verschiedene seien. Den Zusammenhang zwischen Agglutination und Präzipitation suchten PALTAUF, KRAUS und ihre Anhänger (siehe Seite 52) darin, dass die extra- oder intrazelluläre Präzipitatbildung die Zellen mitgerissen oder gefällt hätte.

Angesichts der Tatsache, dass die Präzipitation bei einem grossen Ueberschuss an Antigen oder bei einer starken Verdünnung des Antiserums gar nicht zum Vorschein kommt, scheint die obige Auffassung nicht richtig zu sein, weil erstens das Antiserum bei der Agglutination so stark verdünnt werden kann, dass die Präzipitation im lösenden Medium ausgeschlossen ist und zweitens das Antigen in der Zelle in einem konzentrierteren Zustande als im Medium enthalten ist, sodass auch die intrazelluläre Präzipitatbildung ausgeschlossen sein muss (vgl. die Bindungstypen).

Das Wesentliche, welches den beiden Phänomenen zu Grunde liegt, ist demnach darin zu suchen, dass bei beiden die gegenseitige, durch die **spezifische Affinität** bedingte Konzentrierung und Fixierung der Reaktionssubstanzen — seien es Moleküle oder Zellen — die hauptsächlichste Rolle spielt. Eine gewisse Volumenzunahme der agglutinierten Zellen, die wir mittels des Präzipitometers nachweisen konnten,[1] eine gewisse Aufquellung oder Auflösung der Zellen (z. B. MATTES, 1912), die gelegentlich oder immer beobachtet wird, usw. bilden dabei, wie GRUBER, NICOLLE, NOLF etc. annehmen, keinen wesentlichen Teil des agglutinatorischen Vorganges, ebensowenig die colloidchemischen Fällungen (PORGES).

[1] Die Beschreibung der Versuche über diesen Befund ist in dieser Arbeit nicht enthalten.

Die schon oben zitierten Feststellungen von MORESCHI u. FRIEDEMANN (S. 53), dass mit Präzipitinogen oder Toxin beladene korpuskuläre Elemente in Gegenwart von stark verdünnten Präzipitin- resp. Antitoxinlösungen energisch agglutiniert werden, sprechen ebenfalls für die obige Auffassung (Fig. 11 *f.*).

Zusammenfassend können wir somit sagen, dass die spezifische Agglutination immer dort zu beobachten ist, wo bei einer beliebigen **Antigen-Antikörperbindung** eine der beiden Reaktionssubstanzen in **zelligen** Elementen enthalten ist, und dass die Präzipitatbildung dabei von keinem Belang ist, weil die Bindung der Reaktionssubstanzen auch ausserhalb der 4 Bindungsphasen erfolgt.

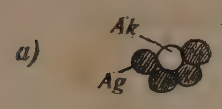
Zufolge dieser Anschauung müssen auch die mit Antikörper beladenen oder Antikörpercharakter besitzenden Zellen in einem antigenhaltigen Medium ebenfalls agglutiniert werden, und zwar insofern, als der Antikörper nicht leicht von der Zelle abtrennbar ist,[1] denn sonst entstehen ausserhalb der Zellen die Antigen-Antikörperverbindungen verschiedenen Grades, sodass die Agglutination gehemmt wird (vergleiche auch die Angabe von NEISSER u. SHIGA über die Hemmung der Agglutination durch Zusatz von Kulturfiltraten, S. 35—36, sowie S. 153).

Daher scheinen die Bedingungen für das Zustandekommen energischer Agglutination die zu sein, dass 1. eine der Reaktionssubstanzen schwer von den Zellen abtrennbar ist und 2. diese Substanz gar nicht (oder sehr geringfügig) im Medium gelöst enthalten ist. Sonst würde die spezifisch bindende Energie nicht imstande sein, die Zellen zu konglomerieren. Die nebenstehenden Figuren (Fig. 11) sollen zur Erklärung der Agglutination als des Ausdruckes der gegenseitigen Konzentrierung und Fixierung der Reaktionssubstanzen dienen.

NB. Bei der hier in Rede stehenden Frage gehen wir nicht so weit, zu diskutieren, ob wir es bei der Präzipitation mit der sogenannten Pseudosolution (EHRLICH, 1885, l. c. S. 57) zu tun hätten und darum die Agglutination nichts anderes als die Verklebung der Zellen durch die ultramikroskopischen Präzipitatpartikelchen wäre. Hierzu ist die Ansicht von ARRHENIUS über solche Partikelchen zu vergleichen (ARRHENIUS, Immunchemie, S. 172 ff).

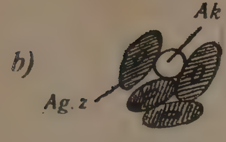
---

[1] Diese theoretische Möglichkeit scheint noch nicht experimentär bestätigt zu sein.



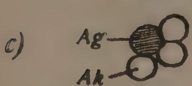
Eine unsichtbare Antigen-Antikörperverbindung, die ausserhalb der 4 Bindungsphasen erfolgt.

Ak = Antikörpermolekül.
Ag = Antigenmolekül.

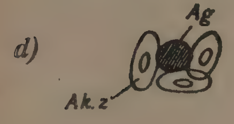


Antigen (Zellen)-Antikörperverbindung, die ausserhalb der 4 Bindungsphasen erfolgt, also keine Präzipitatbildung bedingt, jedoch als Agglutination sinnfällig wird.

Ag. z = antigenhaltige Zelle.

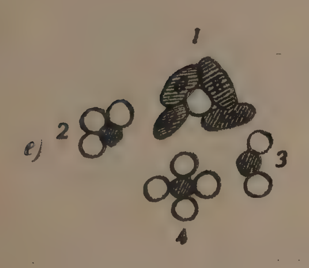


Eine andere unsichtbare Antigen-Antikörperverbindung.



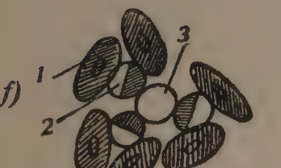
Antigen-Antikörper (Zellen)-Verbindung, die ohne Präzipitatbildung doch die Agglutination bedingt (eine theoretische Möglichkeit).

Ak. z = antikörperhaltige Zelle.



Reaktionsgemisch von Agglutination und Präzipitation bei grösseren Dosen von Antikörper.
Partieller Austritt des Antigens aus den antigenen Zellen (S. 54). Die Grundpräzipitatbildung steht inbezug auf die Antikörperbindung quantitativ über der Agglutination (vergl. die Fussnote auf S. 36).

1 = Agglutinierter Zellkomplex. Der Antikörper ist dabei unsichtbar.
2, 3 = Unsichtbare Antigen-Antikörperverbindungen.
4 = Grundpräzipitat.



Zur Erklärung des Phänomens von MOSESCHI-FRIEDEMANN (S. 53).

1 = Erythrozyten, die mit Ziegenantikörper (MOSESCHI) oder mit Ricin (FRIEDEMANN) verbunden, jedoch nicht agglutiniert sind.
2 = Ziegenantikörper oder Ricin, die sich einerseits mit Erythrozyten, andererseits mit dem homologen Antikörper (Antiziegenserum oder Antiricin) verbinden.
3 = Antikörper, welche nicht gegen 1, sondern nur gegen 2 gerichtet ist. Zwischen 1 und 3 entsteht keine Bindung.

Infolge der Antigen-Antikörperbindung, welche in unsichtbarer Form zwischen 2 und 3 vor sich geht, werden die mit 2 fest verbundenen Zellen (1) auch zusammengeballt. Es findet dann eine intensive Agglutination der Erythrozyten statt.

Fig. 11.

Zur Erklärung der Agglutination als des Ausdruckes der spezifischen Antigen-Antikörperbindung.

5. Ueber die drei Formen der Antigen-Antikörperverbindungen.

EHRLICH u. MORGENROTH äusserten sich auf Grund der Seitenkettentheorie wie folgt (Berl. klin. Woch. 1899, Nr. 1. S. 9):

«*Der Antikörper muss nach der Theorie diejenige Gruppe besitzen, die in die haptophore, die spezifisch bindende Gruppe, des Ausgangskörpers eingreift. Der lösliche Stoff also, der durch die Einwirkung des Ausgangskörpers (Toxin, Toxoid oder dergl.) entsteht, muss sich mit diesem Ausgangskörper chemisch*[1] *vereinigen. Ist der Ausgangskörper ein von Anfang an gelöster Stoff, wie es die Toxine sind, so verläuft die Neutralisation in der Lösung. Ist dagegen der Ausgangskörper nicht direkt löslich, sondern bildet ursprünglich einen unlöslichen Bestandteil, z. B. der Bakterienzelle oder einer Blutzelle, so wird der ja im Blute gelöste Antikörper durch jenen unlöslichen Stoff seiner Lösungsflüssigkeit entrissen und an die genannten Zellen selbst verankert werden. In ähnlicher Weise wird ja in den bekannten WASSERMANN'schen Versuchen*[2] *der Ausgangskörper (das Tetanustoxin) durch die an den zerriebenen Hirnzellen festsitzenden, also ungelösten Seitenketten der Lösungsflüssigkeit entrissen.*»

Zum Verständnis solcher Befunde ist es eigentlich nicht einmal notwendig, «*Seitenketten*» anzunehmen, sondern die Zugrundelegung einer spezifischen Attraktionsfähigkeit (S. 140) genügt dazu vollständig.

Somit haben wir im ganzen 3 Arten von Antigen-Antikörperverbindungen kennen gelernt:

1. **Die Verbindung in gelöster Form,** d. h. diejenige Verbindung, welche ausserhalb der 4 Bindungsphasen liegt. Beispiele dafür bilden die neutralen Verbindungen von Toxin und Antitoxin oder von Präzipitinogen und Präzipitin ohne Präzipitatbildung. Dabei ist der Nachweis für die gegenseitige Konzentrierung der Reaktionssubstanzen bisher noch nicht mit Sicherheit erbracht worden.[3] Sie sind nicht abzentrifugierbar. Die symbolischen Darstellungen für derartige Verbindungen sind in Fig. 12, I gegeben.

2. **Die Verbindung zwischen Zellen und einer der beiden Reaktionssubstanzen in gelöstem Zustande.** Als Beispiele seien ge-

[1] Im Jahre 1901 bezeichnete EHRLICH diese Bindung als nicht etwa mit derjenigen zwischen Säure und Base analog, sondern derjenigen »*wie sie in der Polymerisation verwirklicht ist*», entsprechend.

[2] Diese Versuche sind bekanntlich von A. WASSERMANN u. T. TAKAKI (Berl. klin. Woch. 1898, Nr. 1, S. 5) publiziert worden.

[3] Dagegen ist überall nachgewiesen worden, dass eine kleinere Antigenmenge verhältnismässig grössere Dosen Antikörper bindet, als eine grössere (BORDET, EISENBERG, MADSEN, ARRHENIUS, EHRLICH, DANYSZ etc.). Siehe die I. Phase des Bindungsmodus 1. Ordnung (Fig. 6, 8, 9 A *b*, sowie S. 126).

nannt die mit Agglutininen beladenen Bakterienleiber oder die mit lytischen Ambozeptoren sensibilisierten Blutzellen etc. [Da bei dieser Art der Bindung die Antikörper in einem konzentrierten, relativ wasserunlöslichen Zustande an die Zellen gebunden sind, so kommt diese Tatsache beim ersten Akt des Verfahrens zur Reindarstellung der Antikörper in Betracht (LANDSTEINER, BAIL

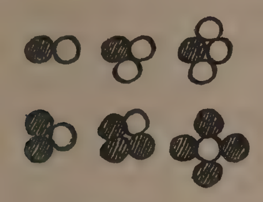


Fig. 12, I.

Antigen-Antikörperverbindungen verschiedenen Grades (unsichtbar).

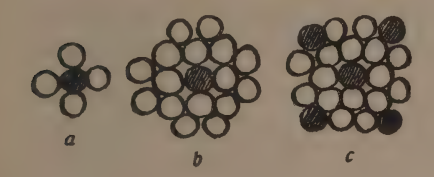


Fig. 12, III.

Sichtbare Antigen-Antikörperverbindungen (Präzipitat).

a = Grundpräzipitat.
b = Ein bestimmtes, gesättigtes Präzipitat.
c = Ein mit weiteren Antigenmolekülen verbundenes, gesättigtes Präzipitat (vergl. Fig. 4 und 9).

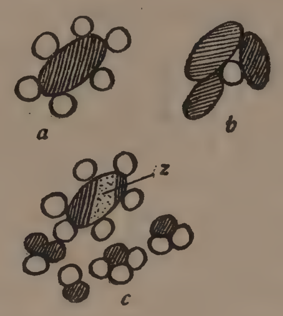


Fig. 12, II.

a = Verbindung zwischen einer Zelle und Antikörpermolekülen (unsichtbar).
b = Agglutination der Zellen, der die unsichtbare Bindung zwischen Antigen und Antikörper zu Grunde liegt.
c = Verbindung zwischen einer Zelle und Antikörpermolekülen nebst Antigen-Antikörperbindungen verschiedenen Grades im Medium. Mit z wird eine Zelle dargestellt, von der ein Teil der Antigenmoleküle in das Medium ausgetreten ist. Alle Verbindungen sind hier unsichtbar.

etc., siehe S. 84—88, sowie S. 32).] Bei adäquaten Bedingungen werden die Zellen, welche entweder Antigen oder Antikörper enthalten, auch konzentriert, d. h. agglutiniert. Diese Art der Bindung wird in Fig. 12, II symbolisch dargestellt. Dabei ist zu bemerken, dass bei einer gewissen Stärke der Reaktion der Inhalt der Zellen mehr oder weniger in das lösende Medium übergeht, sodass ausserhalb der Zellen noch Antigen-Antikörperbindungen verschiedenen Grades stattfinden. Eine Antigen-Antikörperverbindung innerhalb der Zelle nehmen wir vorläufig nicht an.

3. **Die Verbindung als Präzipitat.** Hierbei erreicht die gegenseitige Konzentrierung und Fixierung der beiden gelösten Reaktionssubstanzen einen so hohen Grad, dass die entstandene Verbindung im Medium unlöslich und als Niederschlag sichtbar wird. Als Beispiele sind zu nennen: Die spezifischen Präzipitate, welche zutage treten bei der Vermischung von Toxinen, Zellen, Kulturfiltraten und genuinen ungiftigen Eiweisskörpern — kurz: antigenen Substanzen — mit den entsprechenden Antitoxinen, agglutinierenden, lytischen oder sonst antagonistisch wirkenden Seren — kurz: Antiseren. Das Wesen dieser Verbindung, des Präzipitats, haben wir oben im VI. Abschnitte (S. 71 ff) erörtert. Wir unterscheiden darunter 3 Arten: *a)* das Grundpräzipitat, *b)* die in verschiedenen Graden mit mehr Antikörper beladenen Präzipitate und *c)* die in verschiedenen Graden mit weiteren Antigenmengen gebundenen Präzipitate (Fig. 12 III).[1] Sie sind abzentrifugierbar.

6. Ueber die Verschiedenheit der Begriffe „Bindung" und „Vernichtung" der beiden Reaktionssubstanzen.

Die Seitenkettentheorie vertritt die Ansicht, dass durch die Bindung der beiden Reaktionssubstanzen — Antigen und Antikörper — ein neuer chemischer Körper entsteht. Sie folgert daher, dass eine solche Verbindung weder toxische noch antigene Wirkung entfalten werde. Die Versuchsergebnisse von v. DUNGERN (1900), dass diejenigen Kaninchen, welche mit Hilfe von mit lythischen Ambozeptoren «*verstopften*» Erythrozyten[2] vorbehandelt waren, keine Lysine lieferten, schienen für diese Auffassung zu sprechen (EHRLICH u. MORGENROTH 1901). Damals galt z. B. «*die Verbindung der Gifte mit Antitoxinen ohne Zerstörung ihrer Giftigkeit*» als eine contradictio in adjecto. «Binding», «chemische Verbindung», «Neutralisation» oder «Ver-

[1] Dieses Präzipitat (Fig. 12, III *c)* zerfällt dem Symbole nach in ein Grundpräzipitat und 3 unsichtbare Antigen-Antikörperverbindungen.

[2] D. h. mit Antikörper gesättigte Zellen. Nach dem Verhalten der Bindungsphasen (IV. Phase 2. Ordnung) kann eigentlich eine antigene Substanz mit Antikörpern nur relativ gesättigt resp. verstopft sein, nämlich in Bezug auf die Avidität des im umgebenden Medium enthaltenen Antikörpers, sodass von einer vollständigen Verstopfung nicht die Rede sein kann. Kein Wunder, dass solche Verbindungen noch Antikörker auszulösen imstande sind (vergl. die Fussnoten auf S. 72, 78, 92 und 115, sowie das Zitat von der EISENBERG'schen Arbeit (S. 125).

nichtung» der Giftigkeit und antigenen Eigenschaft waren damals Synonyme.

Im Jahre 1893 demonstrierte jedoch BUCHNER unabhängig von ROUX u. VAILLARD, dass das Tetanustoxin in einem mit Antitoxin erzielten neutralen Gemisch doch toxisch wirken kann, also dass das Toxin dabei **nicht zerstört** ist. Dieser Befund wurde später von NICOLLE u. MOUTON (1910) bestätigt (vgl. S. 32, sowie S. 90). Auch die Frankfurter Schule zeigte dann, dass mit lytischen Ambozeptoren «*verstopfte*» Erythrozyten (SACHS 1901) oder mit Agglutinin gesättigte Typhusbazillen (NEISSER u. LUBOWSKI 1901) die entsprechenden Antikörper auszulösen imstande sind.[1]

Die Untersuchungsergebnisse von DZIERZGOWSKI (1903), KRETZ (1902), MARENGHI, ROUX u. MARTIN (1894), DREYER u. MADSEN (1901) mit neutralen Diphtherietoxin-Antitoxinmischungen[2], von ROUX u. VAILLARD (1893), v. EISLER u. LÖWENSTEIN (1915) mit Tetanustoxin-Antitoxinmischung, von DANYSZ (1899, 1902) mit Ricin-Antitoxinmischung, von REHNS, NICOLLE u. TRÉNEL (1902), CRESCENZI (1909) mit agglutinierten Bakterien, von PFEIFFER (1901) mit durch Immunkörper «*verstopften*» Choleravibrionen und v. ALTMANN (1912) mit ambozeptorbeladenen Blutkörperchen sind im gleichen Sinne ausgefallen: **Die antigenen Substanzen werden trotz der Bindung an die Antikörper nicht zerstört.**

Die Versuchsergebnisse früherer Autoren über die Regeneration antigener Substanzen aus ihren Verbindungen mit Antikörpern durch Erhitzung, Ansäuerung etc. wurden oben zitiert (S. 90).

Andererseits haben wir im VI. Abschnitte nachgewiesen, dass die Präzipitate «amphoter», d. h. je nach Umständen entweder als «Antigen» oder als «Antikörper» funktionieren (S. 81). Hierzu

[1] KRETZ hat 1901 an Pferd «Draga» und «Donar» nachgewiesen, dass mit Antitoxin sogar «*überkompensierte*» Diphtherietoxin-Antitoxingemenge doch imstande waren, Antitoxin hervorzurufen (l. c. S. 143). Dabei ist allerdings zu bemerken, dass neutrale Toxin-Antitoxinverbindungen, sensibilisierte Bakterien etc. zum Zwecke der Immunisierung ebensogut oder besser, jedoch zum Zwecke der Antikörperauslösung weniger geeignet sind als ungebundene Antigene. Auch sind die Befunde von BEHRING, MADSEN, OTTO u. SACHS etc. über Dissoziationserscheinungen bei der Toxin-Antitoxinverbindung zu berücksichtigen (vergl. noch S. 95).

[2] Auch SALOMONSEN u. MADSEN (1897) teilen dieselbe Ansicht und schreiben: «*Certaines toxines et antitoxines ne s'entre-détruisent pas par le melange in vitro*»; usw. (l. c. S. 324).

vergleiche man auch unsere Versuche über das Wesen des Präzipitats mit nicht bakteriellen Antigenen (II. Teil, XII. Abschnitt). Auch PFEIFFER u. MITA (1910) haben nachgewiesen, dass durch gewaschenes Präzipitat, welches durch die Vermischung von Pferdeserum und Antipferdekaninchenserum erzeugt wurde, bei Meerschweinchen Anaphylaxie ausgelöst wird, d. h. also, dass das Antigen (Pferdeeiweiss) im Präzipitat nicht zerstört worden ist.

Daher sind «**Bindung**» und «**Vernichtung**» zwei von einander verschiedene Vorgänge — eine Tatsache, die uns, wie später im II. Teile dieser Arbeit erwähnt wird, zu einer neuen Auffassung über die immunisatorischen Erscheinungen zwingt.

7. Weiteres über den Begriff der Bindung. — Die lytische Erscheinung als die Vorstufe zur echten Antigen-Antikörperverbindung. — Die Ablenkung der Antikörper, sowie des Alexins (Komplements).

Unter den 3 vorerwähnten Formen der Antigen-Antikörperverbindungen verdient die zweite Form, d. h. die Verbindung zwischen Zellen und gelösten Reaktionssubstanzen eine genauere Betrachtung. Wir bedienen uns zu diesem Behufe des bekannten Phänomens von BORDET (1900). Dieser Autor fand nämlich bei einem hämolytischen System, dessen Blutkörperchen eben zur vollständigen Auflösung gebracht wurden, wenn er die eine Hälfte dieser Erythrozytendosis gesondert zur Hämolyse gebracht hatte, dass dann beim Zusatz der zweiten Hälfte eine Lyse nicht mehr eintrat.

MORGENROTH hat sich später (1903) von dieser Tatsache überzeugt und stellte fest, dass die Abspaltung der im Ueberschuss gebundenen Antikörper nach der erfolgten Hämolyse der ersten Hälfte unmöglich ist (vgl. S. 87—88).

Andererseits ist die Fähigkeit einer antigenen Zelle, sich mit multiplen Antikörperdosen zu verbinden, durch JOOS (1901—1902), LANDSTEINER u. JAGIČ, LANDSTEINER u. REICH (1903—1905), EHRLICH u. MORGENROTH 1901, MORGENROTH u. SACHS 1902 und MORGENROTH 1903 festgestellt.[1] MORGENROTH hat auch

[1] Nicht nur bei zelligen, sondern auch bei gelösten antigenen Substanzen ist vielfach nachgewiesen worden, dass sich eine bestimmte kleine Antigenmenge mit viel grösseren als zu ihrer Neutralisation eben nötigen Antikörpermengen verbinden (vgl. die Fussnote auf S. 146), was durch die I. Phase des Bindungsmodus 1. Ordnung am deutlichsten demonstriert worden ist (Fig. 8, 9 A *b)*.

nachgewiesen, dass ein Teil der gebundenen Hämolysinmenge die beladenen Blutkörperchen beim Zusatz frischer verlässt und sich mit diesen verbindet. Demnach fragt es sich, warum die sonst leicht vor sich gehende Abspaltung der im Ueberschuss gebundenen Antikörper gerade nach der stattgefundenen Hämolyse nicht mehr erfolgt. Kommt in einem solchen Falle die «Bindung» der «Neutralisierung» oder der «Vernichtung» gleich?

Der Erklärungsversuch von EHRLICH u. MORGENROTH (1901) für das BORDET'sche Phänomen liess die Hämolyse selbst unberücksichtigt (Berl. klin. Woch., 1901, Nr. 10, S. 253). Später schrieb MORGENROTH (1903) diese Tatsache dem Umstande zu, dass «*Ambozeptor und Komplement nach der eingetretenen Hämolyse dauernd gebunden bleiben*» (l. c. S. 62), wenn der Ambozeptor auch in noch so hochgradigem Ueberschuss an die Blutkörperchen gebunden war. Damit ist eigentlich nicht viel mehr erklärt, indem sich sofort die Fragen aufdrängen: Wieso bleiben die im Ueberschuss gebundenen Mengen von Ambozeptor und Komplement erst **nach der Hämolyse** dauernd gebunden? In welchem Zusammenhang steht die Hämolyse mit diesem Phänomen?

Wenn wir nun laut des bekannten Satzes: «corpora non agunt, nisi liquida» die Annahme machen, dass die Verbindung zwischen den gelösten Antikörpern und den (nicht gelösten) Zellen, selbst im Ueberschuss der Antikörper, nie eine so grosse Vollkommenheit erreichen kann wie jene, die zustande kommt, wenn beide Reaktionssubstanzen sich im gelösten Zustande befinden, so dürften dem Verständnis jenes BORDET'schen Phänomens keine Schwierigkeiten mehr entgegenstehen: Durch die Zytolyse der ersten Hälfte der Erythrozytendosis erst werden nämlich die in den Zellen enthaltenen antigenen Substanzen in Freiheit gesetzt und sind nun imstande, mit den vorhandenen Antikörpern eine bei weitem vollständigere Verbindung einzugehen, die sich nicht nur in einer höheren Intensität der Fixierung dokumentiert, sondern auch im Vermögen zum Ausdruck kommt, eine bedeutend grössere Dosis von Antikörpern in Mitleidenschaft zu ziehen (die gegenseitige Konzentrierung und Fixierung der Re-

aktionssubstanzen, S. 137). So wird ersichtlich, dass dabei die gesamte Antikörperdosis des in Rede stehenden hämolytischen Systems durch die frei gewordenen Antigen-Moleküle der ersten Blutkörperchenhälfte gebunden wurde, sodass für die nachträglich zugesetzte zweite Hälfte der Erythrozyten keine Antikörper mehr zur Verfügung stand. Das BORDET'sche Phänomen stellt somit nichts anderes als eine **Antikörperablenkung infolge der Antigen-Antikörperbindung im gelösten Zustande** dar, indem dabei die Bindung zwischen Zellen und Antigenen wegen ihrer schwächeren Avidität nicht stattfindet (vgl. Fig. 13, *c, d)*. Ob sich dabei das Komplement in analoger Weise wie der Ambozeptor verhält, tut hier nichts zur Sache, genug, dass es zur kompletten Hämolyse nur der ersten Erythrozytendosis gekommen ist.

Ganz anders ist das Verhalten, wenn man nicht mit knapp gemessenen, sondern in allen Fällen wirklich genügenden Mengen der Antikörper (sowohl Ambozeptor, als auch Komplement) arbeitet, wobei dann die Lysis ohne nachträglichen Zusatz der Antikörper (Ambozeptor) sukzessiv vor sich geht, was PFEIFFER und FRIEDBERGER inbezug auf die Bakteriolyse (Kügelchenbildung der Choleravibrionen) in der Bauchhöhle des Meerschweinchens nachgewiesen haben, indem sie bei der ersten Einverleibung der Bakterien eine genügende Menge Antikörper auf einmal gegeben katten (vgl. S. 86).

Dass die wirksamen antigenen Substanzen erst mit der Zytolyse aus den Zellen auf einmal befreit werden, geht aus der bekannten Tatsache hervor, dass die Versuchstiere gerade nach dem Auftreten des PFEIFFER'schen Phänomens der akuten Vergiftung anheimfallen.

Nach den vorerwähnten Versuchsergebnissen (Tab. 25, 33 u. 37) sind wir zum Schluss gelangt, dass der Antikörper nicht mit der ganzen im Bakterienleib enthaltenen Präzipitinogenmenge, sondern bloss mit einem Bruchteil derselben — und zwar ausserhalb der Zellen — das Präzipitat bildet. Dabei sagten wir folgendes: « Die Präzipitinogene sui generis müssen zuerst die Bakterienleiber verlassen, bevor sie mit den entsprechenden Antikörpern in die Bildung spezifischer Niederschläge eintreten » (S. 49). Auch haben wir als die notwendige Bedingung zum Zustandekommen der Komplementablenkung den sensibilisierten Erythro-

zyten die schwächste Bindungskraft zuschreiben müssen (S. 96). Endlich ist die Hemmungserscheinung der Agglutination beim Zusatz von gelöstem **Antigen** (LANDSTEINER-STURLI, NEISSER-SHIGA), der Spermatozidie bei demjenigen von Spermaextrakt (LONDON), und die der Bakteriolyse bei Verwendung grösserer **Antikörperdosen** (NEISSER-WECHSBERG-LIPSTEIN) darauf zurückzuführen, dass die Antigen-Antikörperbindung zwischen den gelösten Substanzen qualitativ und quantitativ vollkommener und intensiver vor sich geht, als zwischen den korpuskulären Elementen und gelösten Antikörpern, sodass die Ablenkung der Antikörper stattfindet[1] (Fig. 13, *e*, *f*).

Das alles sind Argumente, die unsere Annahme stützen, dass es sich bei der zweiten Form der Verbindung (der Vereinigung von Zellen mit Antikörpern resp. Antigenen) nur um eine ganz lockere, oberflächliche Bindung handeln kann, während erst durch das Aufeinanderwirken der Reaktionssubstanzen, **wenn diese beide sich im gelösten Zustande befinden**, eine feste und ausgiebige Verbindung zustande kommt, der vielleicht erst das Prädikat «echt» zukommt.

Unter diesen Gesichtspunkten haben wir die serologische Bedeutung der «Zytolyse» darin zu erblicken, dass sie als Vorstufe der echten Antigen-Antikörperbindung aufzufassen ist, indem erst durch sie die in den Zellen enthaltenen, antigenen Substanzen gänzlich befreit, d. h. dem Organismus zugänglich werden.

Nach der Angabe von FRIEDBERGER u. KUMAGAI (6. Tagung der Freien Vereinigung für Mikrobiologie 1912), dass B. dysenteriæ nur dann toxisch wirkt, wenn es vorher mit Serum behandelt war, äusserte sich HOROWITZ (1913) folgendermassen: «*Es soll hier darauf hingewiesen werden, dass die Behandlung der Bakterienleiber mit Serum (resp. parenterale Spaltung des Bakterieneiweisses) überhaupt die natürliche Bedingung für die Entstehung toxischer Stoffe (Endotoxine) zu sein scheint*» (l. c. S. 63). Diese Ansicht steht also mit der obigen Auffassung, wonach die Lysis

[1] BAIL und KIKUCHI (1905) haben dann nachgewiesen, dass eine derartige Hemmungserscheinung dadurch aufgehoben werden kann, dass bei gleichbleibender Komplementmenge bloss der Immunkörpergehalt noch erhöht wird.

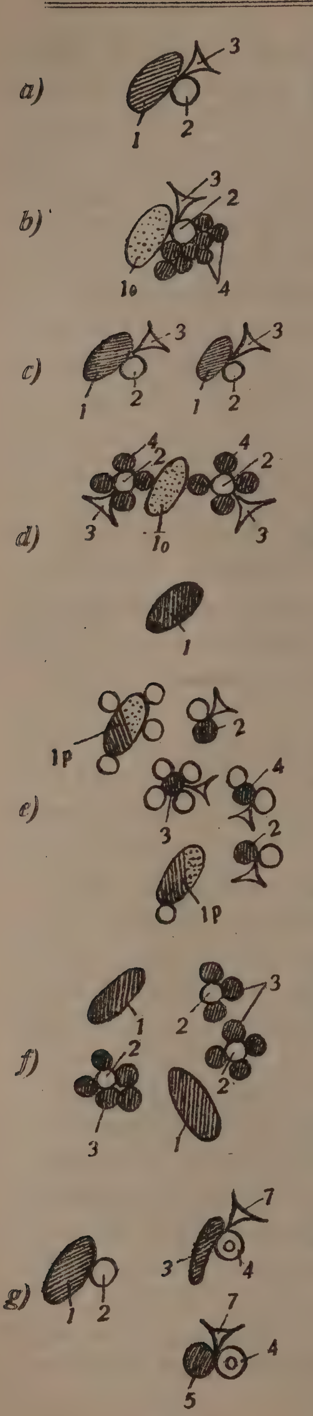


Fig. 13.

Die bei austitrierten, eben ausreichenden Dosen der Reaktionssubstanzen vor sich gehende lytische Erscheinung.

1 = Zelle vor der Lysis.
2 = Antikörper (Ambozeptor).
3 = Alexin (Komplement).
1_0 = Zelle nach der Lysis.
4 = Infolge der Lysis aus der Zelle ausgetretene antigene Substanzen im gelösten Zustande.
a) = Bild vor der Lyse.
b) = Bild nach der Lyse.

Zur Erklärung des BORDET'schen Phänomens.

c) = Die Bindung der Reaktionssubstanzen bei der kompletten Hämolyse.

d) = Ausbleiben der Hämolyse der zweiten Hälfte der Blutkörperchendosis, nachdem die der ersten stattgefunden hat.

Ablenkung der Antikörper durch die Antigen-Antikörperverbindung im gelösten Zustande (bestehend aus 2, 3 und 4). Aviditäten zwischen 1, 2 und 3 bei (*c*) < Aviditäten zwischen 2, 3 und 4 bei (*d*).

1 bei (*d*) = unbeeinflusst bleibende Blutzelle der zweiten Hälfte.

Zur Erklärung des NEISSER-WECHSBERG'schen Phänomens.

1 p = durch eine grössere Dosis Antikörper (ohne Alexin) beeinflusste Zelle, von welcher antigene Substanzen teilweise ausgetreten sind.
2, 3 u. 4 = Antigen-Antikörperverbindungen verschiedenen Grades (3 = Grundpräzipitat), welche sich auch mit Alexin (Komplement) verbinden. Infolge der Antikörperablenkung ist die lytische Erscheinung (*b*) resp. (*d*) nicht nachweisbar.

Avidität zwischen gelösten Reaktionssubstanzen > Avidität zwischen Zellen und deren Antagonisten.

Zur Erklärung der Agglutinationshemmung durch Zusatz gelöster antigener Substanzen (NEISSER-SHIGA), abgesehen vom Vorhandensein des Impedins.

1 = vom Antikörper unbeeinflusste, intakte Zellen.
2 = Antikörper.
3 = gelöste antigene Substanzen = «*freie Rezeptoren*» der Autoren.

Spezifische Affinität zwischen 1 und 2 < Spezifische Affinität zwischen 2 und 3, d. h. es findet die Hemmung der Agglutination statt.

Zur Erklärung des Phänomens der Komplementablenkung.

1 und 2 = mit Ambozeptor beladene Blutzelle.
3 und 4 = mit Antikörper beladener Bakterienleib (BORDET-GENGOU).
5 und 4 = Antigen-Antikörperverbindung im gelösten Zustande (WASSERMANN).

Avidität zwischen (1, 2) und 7 < Avidität zwischen (3, 4) u. 7 < Avidität zwischen (5, 4) und 7.

nichts anderes als die Vorstufe der echten Antigen-Antikörperbindung ist, im Einklang. Wenn dem so ist, dann dürfte die Bakteriolyse im Sinne PFEIFFER's nicht als der Ausdruck der Immunität selbst, sondern als der erste Schritt der Vorgänge, wodurch sich der Organismus die Immunität aneignet, zu deuten sein. Denn die Toxine werden nicht mit der Bakteriolyse vernichtet, sondern es wird im Gegenteil der Organismus infolge der Bakteriolyse plötzlich vergiftet. Wir kommen im zweiten Teile dieser Arbeit noch einmal darauf zurück.

NB. Unter der « Bakteriolyse » im originalen Sinne PFEIFFER's versteht man die Auflösung der Bakterienleiber im Immunserum, die analog derjenigen « *eines Stückchens Zucker* » oder « *einer Wachsstange im heissen Wasser* » erfolgen soll. Diese Auffassung trifft indessen nicht zu, denn selbst die Hämolyse bedeutet, wie PFEIFFER u. FRIEDBERGER mit Recht bemerkt haben, nicht die Auflösung der Zellen, der Stromata, sondern bloss das Austreten der wirksamen Bestandteile aus der Zelle. Eine Zytolyse im wörtlichen Sinne PFEIFFER's, also eine Zellenauflösung, sei es Bakteriolyse, Hämolyse, Spermatolyse etc. gibt es nicht, sondern wir haben unter lytischen Erscheinungen lediglich ein Austreten antigener Substanzen aus den Zellen in das lösende Medium zu verstehen, wobei die Form und Gestalt der Zellen intakt bleiben oder eine sekundäre Veränderung, wie die « *Kügelchenbildung* » (meistens bei Vibrionen) stattfinden kann. Der Ausdruck « *Lyse* » sollte deshalb durch einen passenden ersetzt werden (vgl. den II. Teil, XII. Abschnitt, 6. Diskussion).

Für die Präzisierung unserer Auffassung über die lytische Erscheinung als Vorstufe der echten Antigen-Antikörperbindung erachten wir als wichtig, darauf aufmerksam zu machen, dass Antisera allein ohne Mitwirkung von Komplement schon imstande sind, aus antigenen Zellen entsprechende antigene Substanzen herauszulaugen, was wir präzipitatorisch nachgewiesen haben (vergl. S. 46—50). Diese Auslaugung ist jedoch nicht vollkommen, während sie unter Mitwirkung des Alexins (Komplements) ausgiebiger vor sich geht. Diese Erfahrung wird noch durch die Tatsache erweitert, dass eine grössere Dosis der Antikörper bis zu einem gewissen Grade die Alexinwirkung zu ersetzen vermag (MORGENROTH u. SACHS 1902). NEUFELD u. HÆNDEL, sowie HÆNDEL (1908) erzielten sogar typische Hämolyse selbst bei 0° C, wobei das Komplement a priori sich nicht verbindet, und zwar ebenfalls nur dann, wenn dabei grössere Antikörperdosen in Reaktion gebracht wurden. Hierzu ist zu bemerken, dass der Antikörper (Ambozeptor) selbst bei 0° C, wobei wie bereits betont die Alexinwirkung aufgehoben

wird, doch imstande ist, aus den antigenen Zellen die wirksamen Substanzen auszulaugen (und unter Umständen damit Präzipitat zu bilden). Daraus geht hervor, dass die antigene Substanzen auslaugende **spezifische** Wirkung eigentlich nur auf den Antikörper, nicht auf das Komplement, zurückzuführen ist.

Durch die obige Betrachtungsweise tritt die serologische Bedeutung der lytischen Erscheinung als die Vorstufe oder notwendige natürliche Bedingung für die echte Antigen-Antikörperverbindungen umso mehr hervor. Und damit hängt die Auffassung eng zusammen, dass eine Zell-Antikörperverbindung keine vollkommene Antigen-Antikörperverbindung ist, indem sie entweder der lytischen Erscheinung anheimfallen oder aber in Gegenwart von «echten» oder vollständigen Antigen-Antikörperverbindungen (der ersten oder dritten Form nach unserer Einteilung) **das Phänomen der Antikörperablenkung**[1] zeigen muss (Fig. 13).

8. Ueber die Präzipitation als die höchste Stufe der Antigen-Antikörperbindungen.

Durch die Studien über das Wesen der Präzipitate (S. 79 ff.) sind wir unterrichtet, dass beim Zustandekommen der Präzipitation die Antikörper eine wesentlich grössere Rolle spielen als die Antigene. Vom praktischen Standpunkte aus betonten v. DUNGERN, P. TH. MÜLLER, v. EISLER u. TSURU, A. ASCOLI, RUSS etc. besonders die Wichtigkeit des Gebrauches von hochwertigen Antiseren für die Prüfung der Präzipitation. Je energischer der Antikörper wirkt, desto intensiver fällt die Präzipitation aus und umgekehrt. Bei der Unterscheidung der drei Formen von Antigen-Antikörperverbindungen haben wir bemerkt, dass die Präzipitatbildung die grösste Menge und die höchste Wertigkeit der Antiseren, d. h. die grösste Antikörperavidität, erfordert.

---

[1] v. DUNGERN (1899) und MOXTER (1890) haben durch Flimmerepithelien resp. Spermatozoen Antisera erhalten, welche ebenfalls gegen Blutkörperchen gerichtet sind. Bringt man jedoch die Blutzellen zusammen mit den antigenen Zellen in das Antiserum, so findet nicht die geringste Hämolyse, also die «Antikörperablenkung» statt. In einem solchen Falle ist zu unterscheiden, ob es sich dabei um die stärkere Attraktionskraft der Hauptantigene gegenüber den Nebenantigenen handelt oder ob die Bindung zwischen roten Blutkörperchen und Antikörpern unter allen Antigen-Antikörperbindungen die schwächste ist. (Hierzu vergleiche die Anmerkung auf S. 143).

Demzufolge kann die Präzipitation bei jeder Antigen-Antikörperbindung beobachtet werden, insofern die Avidität (Wertigkeit und Menge) der Antiseren eine genügend grosse ist. So wurde die Präzipitation beobachtet: durch JACOBY bei der Ricin-Antiricinbindung; durch CALMETTE u. MARSOL bei Vermischung von Cobragift mit Anticobraserum vom Pferd; durch TCHISTOVITCH bei Aalserum-Antiaalserumbindung; durch KRAUS, PALTAUF etc. bei der Agglutination; durch BORDET u. GENGOU bei der von den Autoren sogenannten Sensibilisierung; durch MORESCHI, FRIEDEMANN etc. bei der sogenannten Antikomplementwirkung; durch FRIEDBERGER und seine Schule bei der Anaphylaxie und durch DEHNE u. HAMBURGER beim Verlorengehen der Wirksamkeit der Heilsera durch Vermischung mit Antieiweisseren. Bei jeder serologischen Reaktion, wobei es sich um eine Antigen-Antikörperbindung handelt, kann somit die Präzipitation zum Vorschein gebracht werden, **wenn nur der Antikörpergehalt ein genügend grosser ist.**

Es muss daher die Präzipitation als die höchste Stufe aller Arten von Antigen-Antikörperbindung angesehen werden. Serologische Phänomene wie Agglutination, Lysis, Anaphylaxie usw. können mit Antikörper- resp. Antigenmengen zustande kommen, welche für die Erzeugung von Präzipitat zu klein sind, weil jene Erscheinungen niedrigere Stufen der Antigen-Antikörperbindung darstellen,[1] während umgekehrt mit den zur Präzipitatbildung genügenden Dosen die erstgenannten Phänomene ausnahmslos hervorgerufen werden können.

Wenn also die Immunisation so weit fortgeschritten ist, dass die Präzipitation leicht auftritt, dann müssen die anderen Phänomene, welche entweder die Vorstufe zur echten Antigen-Antikörperbindung darstellen — d. h. die Agglutination und Lysis — oder mit derselben in einer engen Beziehung stehen — d. h. die Komplementablenkung und Ana-

[1] Ohne Präzipitation wurden beobachtet: die Agglutination durch GAEHTGENS, RADZIEWSKY, WASSERMANN, BRIEGER u. MAYER, MORESCHI, FRIEDEMANN etc.; die Lysis durch ZEBROWSKY, VANNOD, PFEIFFER etc.; die Komplementablenkung durch WASSERMANN u. BRUCK, NEISSER u. SACHS etc.; die Anaphylaxie durch LIEFMANN u. a. und die Antitoxinwirkung durch RÖMER, MUCH etc.

phylaxie — schon früher zu konstatieren sein. Andererseits ist die Tatsache, dass sowohl lytische Ambozeptoren, als auch Agglutinine in Präzipitaten enthalten sind, schon eindeutig nachgewiesen worden (LANDSTEINER, BAIL etc., S. 84—89). Es dürfte demzufolge richtiger sein, zu sagen: « Wo Präzipitation, dort Agglutination, Lysis, Anaphylaxie etc. »[1] als umgekehrt, wie dies von KRAUS ausgesprochen worden ist: « *Wo Agglutination, dort spezifische Niederschläge.* »

NB. M. MÜLLER gab an, dass die Präzipitine bei Meerschweinchen im Gegensatze zu Kaninchen früher als die Agglutinine auftreten. Auch GAEHTGENS (1909) beobachtete, dass mit Typhusbazillen infizierte Kaninchen 24 Stunden (und bis zum zweiten Tage) nach der Infektion Antisera liefern, die nur präzipitieren, jedoch nicht agglutinieren. WILENKO (1910) zeigte, dass Krotin auf Kaninchenblutkörperchen wohl hämolytisch, nicht aber agglutinatorisch wirkt und andererseits mit Kaninchenserum präzipitatorisch reagiert. Derartige Befunde, wobei trotz vorhandener Präzipitation weder Agglutination noch lytische Erscheinungen beobachtet werden können, dürfen nicht als **immunisatorisch-spezifische** angesehen werden. FUKUHARA betonte auch, dass es sich bei der oben erwähnten Beobachtung von GAEHTGENS über die « Präzipitation ohne Agglutination » um keinen spezifischen Vorgang handelt.

KRAUS negierte 1909 in Gemeinschaft mit NOVOTNÝ die Präzipitintheorie FRIEDBERGER's über die Anaphylaxie, welche für den anaphylaktischen Anfall das Zustandekommen von Präzipitat verantwortlich machen will. Die Autoren stimmen jedoch darin überein, dass die Anaphylaxie durch die Einverleibung artfremden Eiweisses auf parenteralem Wege bedingt wird. Dadurch ist gesagt, dass die Anaphylaxie mit dem Präzipitinogen und Präzipitin direkt oder indirekt eine gewisse Beziehung haben muss; denn artfremde Eiweisskörper können — wenn die Immunisierung fortgeschritten ist — spezifische Präzipitine auslösen. Also ist der Schluss richtig: Wo Anaphylaxie besteht, dort braucht nicht immer die Präzipitation aufzutreten, wo aber die Präzipitation vorhanden ist, dort kann die Anaphylaxie ceteris paribus nie fehlen.

[1] Dadurch ist nicht im geringsten gemeint, dass alle serologischen Erscheinungen durch einen einzigen, gemeinschaftlichen Antikörper hervorgerufen werden sollen.

VIII.

Zur Berechnung der Avidität präzipitinogenhaltiger Flüssigkeiten oder ihres Gehaltes an Präzipitinogen aus den Präzipitatmengen.

A. Vorbemerkungen.

Abgesehen von Zeitfaktor, Temperatur, Reaktion, Salzgehalt etc. hängt die Avidität präzipitinogenhaltiger Flüssigkeiten von ihrer Konzentration und Menge ab. Da es sich herausstellte, dass die Präzipitatmenge nicht stark von der Konzentration beeinflusst wird,[1] so dürfen wir der Einfachheit halber annehmen, dass die Avidität einzig der Menge der präzipitinogenhaltigen Flüssigkeit, d. h. der darin enthaltenen absoluten Anzahl der supponierten Präzipitinogenmoleküle entspricht.

Da bei der Prüfung dieser Frage der Antikörper konstant bleiben muss, so kommt also nur der Bindungsmodus erster Ordnung in Betracht (vgl. Fig. 6, S. 106). Dabei wurde klar, dass dieselbe Menge Präzipitat, z. B. die gleich grosse Präzipitatmenge AX_1, resp. DX_4 in der oben erwähnten Figur, durch ganz verschiedene Mengen des Präzipitinogens OX_1, resp. OX_4 herbeigeführt werden kann. Ferner bleibt die Präzipitatmenge im Bereiche der III. Phase ungeachtet der Veränderung der Präzipitinogenmenge dieselbe. Es kann sogar vorkommen, dass eine kleinere Präzipitinogenmenge umgekehrt eine grössere Präzipitatmenge produziert. In Fig. 6 ist z. B. die Präzipitatmenge DX_4 kleiner als BX_2, während die dabei angewendete Präzipitinogenmenge OX_4 gegenüber OX_2 eine weit grössere ist. Aus diesem Verhalten geht hervor, dass *die Avidität des Präzipitinogens oder der Gehalt des Mediums an demselben sich nicht ohne weiteres aus der Präzipitatmenge beurteilen lässt.*

Zu unserem Zwecke eignen sich also nur die zwei ersten Phasen; denn nur in diesen Phasen verhält sich die Präzipitatmenge annähernd direkt proportional zur Präzipitinogenmenge. Die Zunahme der Präzipitatmenge geschieht jedoch, wie schon

[1] Z. B. zeigen 0.2 ccm Antiserum + 0.2 ccm Antigen einerseits und 0.2 ccm Antiserum + 0.2 ccm Antigen + 1.0 ccm NaCl-Lösung resp. Normalserum andererseits keinen grossen Unterschied an Präzipitatwerten.

erwähnt, zu den Präzipitinogenmengen nicht direkt proportional, d. h. $OX_1 : AX_1$ nicht gleich wie $OX_2 : BX_2$ (vgl. Fig. 6, S. 106).

Nach dem Gesagten haben wir bei der Beurteilung der Avidität präzipitinogenhaltiger Flüssigkeiten zwei wichtige Aufgaben zu lösen: 1. Die Feststellung der Bindungsphasen, damit wir im Bereiche der zwei ersten Phasen, womöglich **nur im Anfangsstadium der 1. Phase** arbeiten.[1] 2. Die Berechnung eines **Quotienten**, mit welchem die Avidität des Präzipitinogens aus der Präzipitatmenge abgeleitet werden kann.

Dabei ist zu bemerken, dass die Aviditäten nicht absolut, sondern nur relativ angegeben werden können.

B. Ausführung der Berechnung.

Zur Feststellung der Bindungsphasen wird das Untersuchungsmaterial, die präzipitinogenhaltige Lösung von unbekannter Avidität, in drei steigenden Dosen, so z. B. 0.1, 0.4 und 0.8 ccm, mit einer bestimmten Antiserumdosis gleichbleibender Wertigkeit, z. B. 0.4 ccm, vermischt und unter denselben Bedingungen die Präzipitatmengen gemessen.

Wenn die Präzipitatmengen mit den Präzipitinogenmengen Hand in Hand gehen, dann liegen die beiden ersten Phasen vor. Wenn dagegen eine kleinere Präzipitinogenmenge, z. B. 0.1 oder 0.4, eine grössere Präzipitatmenge gegeben hat, dann befinden wir uns in der IV. Phase. In einem solchen Falle wird die ursprüngliche präzipitinogenhaltige Flüssigkeit mit Kochsalzlösung soweit verdünnt, bis die erste Phase sicher nachweisbar ist. Die dazu notwendige Verdünnung der ursprünglichen präzipitinogenhaltigen Flüssigkeit wird notiert, damit der inbezug auf die verdünnte Flüssigkeit eruierte Aviditätswert auf das ursprüngliche Material umgerechnet werden kann.

Die Berechnung des **Quotienten** wird folgendermassen ausgeführt: Eine bestimmte Verdünnung einer bestimmten antigenen Substanz (Kulturfiltrat[2], Serum, Eiklar etc.), welche als Einheit

[1] Wie aus dem Verlauf des Kurvenabschnittes der I. Phase hervorgeht, ist hier das Verhalten der Präzipitatmengen zu den Präzipitinogenmengen ein regelmässigeres als in der II. Phase.

[2] Dass die Filtrate der unter gleichen Bedingungen angelegten Kulturen ungefähr gleich starke präzipitinogene Eigenschaft erweisen, wird später angegeben.

dienen kann, wird im Bereiche der I. und II. Phase in zwei verschiedenen Dosen mit einer bestimmten Menge homologen Antiserums vermischt und unter gleichen Bedingungen die Präzipitate gemessen. Dann haben wir 4 bekannte Werte: 2 verschiedene Antigen- und 2 entsprechende Präzipitatwerte. In Fig. 14 sind also OX_1, OX_2, $P_1 X_1$ und $P_2 X_2$ bekannt. Der Quotient (k) zur Berechnung der **Avidität des Antigens** aus den ceteris paribus erhaltenen Präzipitatmengen lässt sich nach der folgenden Gleichung erhalten:

$$k = \frac{OX_2 - OX_1}{P_2 X_2 - P_1 X_1} = \frac{X}{Y} \text{ (siehe Fig. 14).}$$

Daher kann die Avidität eines fraglichen Antigens, welche $P_n X_n$ Präzipitatmenge gibt, nach der folgenden Formel berechnet werden:

$$OX_n = k\,(P_n X_n - P_1 X_1) + OX_1.$$

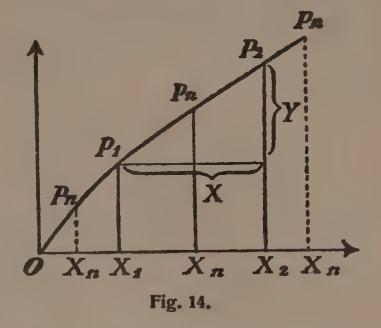


Fig. 14.

Mit OX_n wird sowohl die Konzentration — wenn die Menge dabei dieselbe bleibt — als auch die Menge — wenn die Konzentration konstant bleibt —, kurz die Avidität der fraglichen antigenen Flüssigkeit, d. h. die in der Flüssigkeit enthaltene absolute Anzahl Antigenmoleküle bezeichnet. Dabei ist zu bemerken, dass der Wert $P_n X_n$ nicht immer zwischen $P_1 X_1$ und $P_2 X_2$ zu liegen braucht, sondern auch noch ausserhalb dieser Werte fallen kann.[1]

C. Einige Beispiele.

1. Ein Filtrat einer 1 St. lang gekochten, 48-stündigen Typhusbazillenbouillonkultur gab mit einem Antityphusserum bei konstanter Menge und Wertigkeit des letzteren folgende Werte:

0.1 ccm Filtrat = 2.5 Präzipitat und 0.9 ccm Filtrat = 7.8 Präzipitat.

Substituieren wir diese Werte in obiger Formel, so folgt

$$k = \frac{0.9 - 0.1}{7.8 - 2.5} = 0.151$$

Somit $$OX_n = 0.151\,(P_n X_n - 2.5) + 0.1$$

[1] Umgekehrt lassen sich die Präzipitatmengen ($P_n X_n$) nach der folgenden Formel berechnen, wo OX_n eine gegebene Antigenmenge (Konzentration, Menge resp. Avidität) darstellt:

$$P_n X_n = \frac{1}{k}\,(OX_n - OX_1) + P_1 X_1.$$

In Tab. 77 werden die berechneten und die wirklich verwendeten Filtratmengen nebeneinander angegeben.

Tabelle 77.

Präzipitatmenge ($P_n X_n$)	Berechnete Filtratmenge (OX_n)	Verwendete Filtratmenge
3.0	0.18	0.2
3.5	0.25	0.3
4.0	0.33	0.4
4.8	0.45	0.5
5.3	0.52	0.6
7.0	0.78	0.7 (?)
7.3	0.82	0.8
8.5	1.00*	1.5

Da die durch das Vermischen der beiden Reaktionssubstanzen in verschiedenen Verhältnissen bedingten Konzentrationsänderungen auf den Ausfall der Präzipitatwerte nur geringen Einfluss haben, so können wir sie vernachlässigen und die oben gewonnenen Zahlen direkt als die Aviditätswerte des Antigens bei den entsprechenden Präzipitatmengen bezeichnen. Indem es sich dabei um relative Grössen handelt, so dürfte ferner noch eine Umrechnung dieser Aviditätszahlen in Prozente von Nutzen sein.

2. Ein Filtrat einer 30 Minuten lang gekochten Aufschwemmung von Gonokokken (2 Oesen in 5 ccm physiologischer Kochsalzlösung) gab mit einem konstanten Antigonokokkenserum folgende Zahlen: 0.2 ccm Filtrat = 5.2 Präzipitat und 0.7 ccm Filtrat = 9.0 Präzipitat. Daher:

$$k = \frac{0.7 - 0.2}{9.0 - 5.2} = 0.132; \text{ folglich}$$

$$OX_n = 0.132\ (P_n X_n - 5.2) + 0.2.$$

Die berechneten und wirklich verwendeten Mengen der antigenhaltigen Flüssigkeit sind in Tabelle 78 angeführt.

* Dass die letzte Zahl der Berechnung nicht mehr mit der wirklich verwendeten Antigenmenge übereinstimmt, sagt uns, dass hier die Bindungen bereits nach einem anderen Verhältnisse, als durch den bis anhin zur Berechnung benützten Quotienten dargestellt wird, sich vollziehen.

Tabelle 78.

Präzipitatmenge (P_nX_n)	Berechnete Filtratmenge (OX_n)	Verwendete Filtratmenge
5.5	0.24	0.3
7.2	0.46	0.4 (?)
7.0	0.44	0.5
8.0	0.57	0.6
11.0	0.97	1.0

3. Ein Filtrat einer 30 Minuten lang gekochten, 24-stündigen Pneumokokkeneierbouillonkultur gab mit einem konstanten Pneumokokkenserum folgende Werte: 0.1 ccm Filtrat = 4.5 Präzipitat und 0.3 ccm Filtrat = 10.0 Präzipitat. Daher:

$$k = \frac{0.3 - 0.1}{10.0 - 4.5} = 0.036\text{; folglich}$$

$$OX_n = 0.036\ (P_nX_n - 4.5) + 0.1.$$

Die Resultate der Berechnung der Avidität nach den gewonnenen Präzipitatmengen sind in Tabelle 79 enthalten.

Tabelle 79.

Präzipitatmenge (P_nX_n)	Berechnete Filtratmenge (OX_n)	Verwendete Filtratmenge
4.5	—	0.10
6.0	0.15	0.12 (?)
6.5	0.17	0.15 (?)
7.0	0.19	0.20
10.0	—	0.30

Werden die wirklich gewonnenen Zahlen graphisch dargestellt, so bekommen wir eine in der Mitte auffallend geknickte Kurve (Fig. 15). Dieser Befund sagt uns, dass dementsprechend irgend ein Fehler bei der Präzipitometrie passiert sein muss. Die Antigenmengen von 0.1, 0.2 und 0.3 ccm haben wir nämlich von einem und demselben Filtrate genommen, dagegen wurde für die Werte von 0.12 und 0.15 ccm das ursprüngliche Filtrat zunächst mit Kochsalzlösung 1 : 10 verdünnt und davon 1.2 resp. 1.5 ccm genommen. Die bei der Pipettierung unvermeidliche, sonst nicht bemerkbaren Ungenauigkeiten kamen jetzt bei der Präzipitometrie

deutlich zum Ausdruck, wie es durch die graphische Darstellung besonders auffällig wird.

Dieses Beispiel erachten wir für die Methodik der Präzipitometrie von besonderer Bedeutung. Bekanntlich kann die Avidität oder die absolute Anzahl Moleküle der Reaktionssubstanzen entweder durch Aenderung der Wertigkeit oder Konzentration bei gleichbleibender Menge oder durch Aenderung der Menge bei gleichbleibender Wertigkeit resp. Konzentration oder aber durch Aenderung beider Faktoren (Menge und Wertigkeit) variiert werden. Aus dem obigen Befunde geht nun hervor, dass die Verdünnungsmethode mit mehr Fehlerquellen verbunden ist, als die einfache Aenderung der Menge bei gleichbleibender Wertigkeit resp. Konzentration (vergleiche S. 102). Wenn man z. B. von einem Ausgangsmaterial zunächst 10-, 20-, 30- usw. prozentige Verdünnungen bereitet und davon je 1.0 ccm zur Präzipitometrie verwendet, dann sind die dabei in Betracht kommenden Fehler mehr als doppelt so gross, als wenn man von demselben Ausgangsmaterial direkt (ohne Verdünnung) 0.1, 0.2, 0.3 usw. ccm abpipettiert hat; denn $OX_1 : AX_1$ ist niemals unter 1.0, sondern meist 1:20 (Fig. 6, S. 103—106).

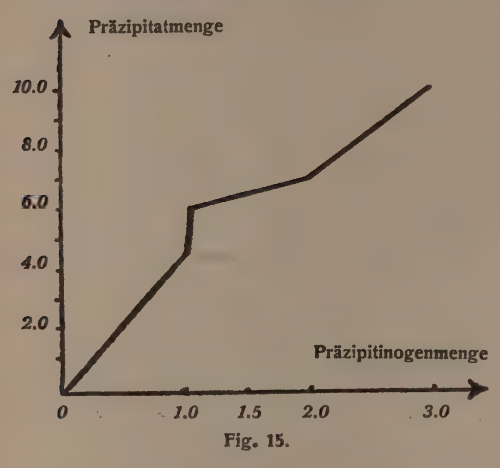


Fig. 15.

NB. In der I. Phase des Bindungsmodus 2. Ordnung lassen sich die Aviditäten entweder des Antigens oder des Antikörpers in analoger Weise berechnen. Durch solche Berechnungen sind wir imstande, unsere Befunde bis zu einem gewissen Grade selbst zu kontrollieren. Wir sind jedoch von der oben angegebenen Methode der Berechnung noch nicht befriedigt, sondern suchen nach einer noch genaueren Methodik. Die von ARRHENIUS angegebene Formel (l. c. S. 190—191) liess sich aber nicht gut für unseren Zweck heranziehen.

In den Tabellen 1 bis 52 haben wir die Zu- resp. Abnahmen der Präzipitatmengen je nach der Behandlung des Untersuchungs-

materials durch Erhitzung oder Bestrahlung mittels ultravioletter Strahlen festgestellt. Dabei konnten wir die der Veränderung der Präzipitatmengen entsprechende Aviditätsänderung der antigenhaltigen Flüssigkeiten nicht angeben. Nach der obigen Ausführung sind wir nun imstande, die den Präzipitatmengen entsprechenden Aviditätsänderungen zahlenmässig anzugeben (vgl. den nächsten Abschnitt IX, C und D, S. 175 ff).

IX.

Die Präzipitation bei erhitzten resp. gekochten Reaktionssubstanzen.

A. Bei erhitzten Antiseren und unerhitzten Kulturfiltraten.

Hierzu wurden Antiseren, welche zu therapeutischen Zwecken bestimmt waren, im Wasserbade 30 Minuten lang auf 55° bezw. 60° C erhitzt und nach dem spontanen Erkalten in üblicher Weise mit unerhitzten Kulturfiltraten vermischt. Zur Kontrolle wurde jeweilen auch das unerhitzte Antiserum gleichzeitig geprüft. Die Resultate der diesbezüglichen Untersuchungen sind in den folgenden Tabellen 80—82 und, um sie noch übersichtlicher zu gestalten, in den graphischen Darstellungen (Fig. 16—18) wiedergegeben.

1. Antipneumokokkenserum.

Tabelle 80 (hierzu Fig. 16).

Serummenge	Filtratmenge	Präzipitatmenge		
		Antiserum unerhitzt	Antiserum erhitzt auf 55° C	Antiserum erhitzt auf 60° C
0.3	0.3	28.0	0.3	0.0
0.3	0.6	20.0	2.0	1.0
0.3	0.9	19.0	12.5	1.0
0.3	1.2	—	17.0	2.5
0.3	1.5	—	16.0	—
0.3	1.8	—	15.0	—

Bei dem für alle Versuchsreihen gleichbleibenden Mischungsverhältnisse der Reaktionssubstanzen wurden somit konstatiert: die IV. Phase mit dem unerhitzten Antiserum, die I. bis IV. Phase mit dem auf 55° C erhitzten und bloss die I. Phase mit dem auf 60° C erhitzten Antiserum. Beim auf 55° C erhitzten Antiserum ist die III. Phase kaum bemerkbar.

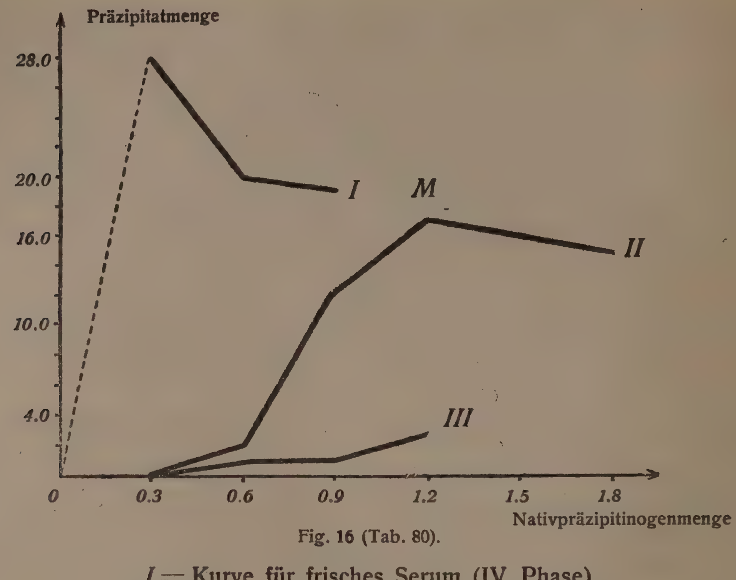


Fig. 16 (Tab. 80).

I = Kurve für frisches Serum (IV. Phase).
II = » » 55°-Serum (I.—IV. Phase).
III = » » 60°-Serum (I. Phase).

2. Antigonokokkenserum.

a) Bei Verwendung von Gonokokkenkulturfiltrat I.

Tabelle 81 (hierzu Fig. 17).

Serummenge	Filtratmenge	Präzipitatmenge	
		Antiserum unerhitzt	Antiserum auf 55° C erhitzt
0.2	0.2	14.0	1.0
0.2	0.4	16.0	1.0
0.2	0.8	14.0	1.5

b) Bei Verwendung von Gonokokkenkulturfiltrat II.

Tabelle 82 (hierzu Fig. 18).

Serummenge	Filtratmenge	Präzipitatmenge	
		Antiserum unerhitzt	Antiserum auf 55° C erhitzt
0.2	0.2	6.8	3.5
0.2	0.4	6.8	4.0
0.2	0.6	6.2	3.3 (?)
0.2	0.8	5.8	4.5
0.2	1.6	4.0	3.0

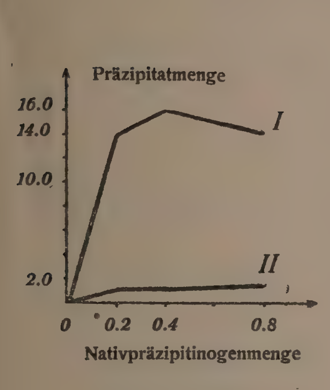


Fig. 17 (Tab. 81).

I = Kurve für frisches Serum (III—IV. (?) Phase).

II = Kurve für 55°-Serum (I. Phase).

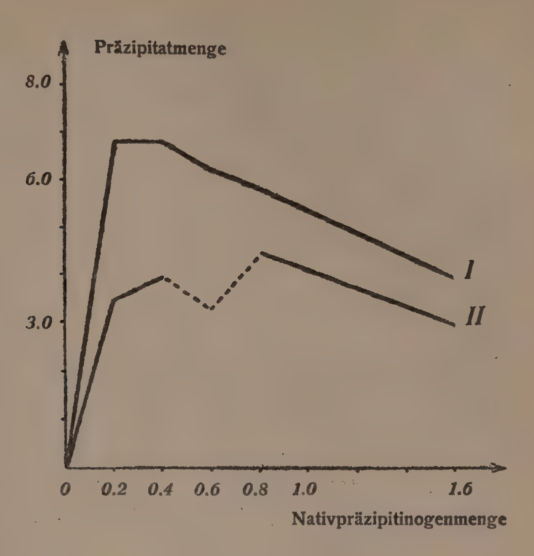


Fig. 18 (Tab. 82).

I = Kurve für frisches Serum (IV. Phase).

II = Kurve für 55°-Serum (I.—IV. Phase).

B. Bei erhitzten Antiseren und gekochten Kulturfiltraten.

1. Antipneumokokkenserum.

Tabelle 83 (hierzu Fig. 19).

Serummenge	Filtratmenge	Präzipitatmenge	
		Antiserum unerhitzt	Antiserum auf 55° erhitzt
0.5	0.5	17.3	0.5
0.5	1.0	19.0	5.0
0.5	1.5	15.0	10.0
0.5	2.0	14.0	9.5

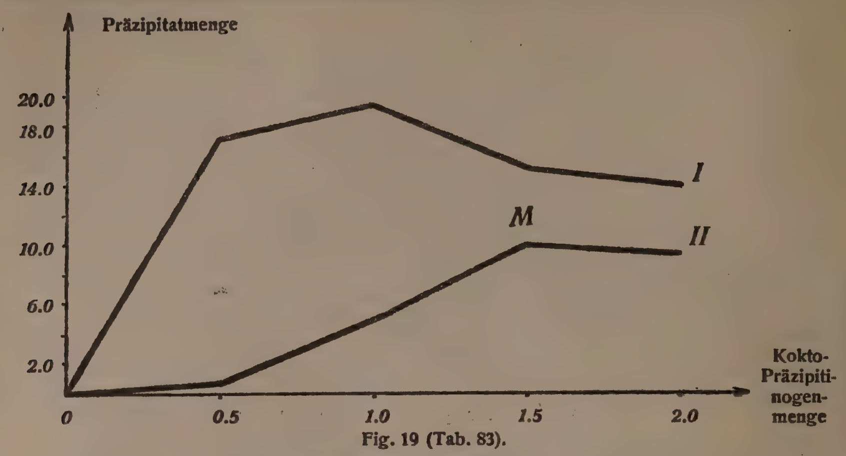
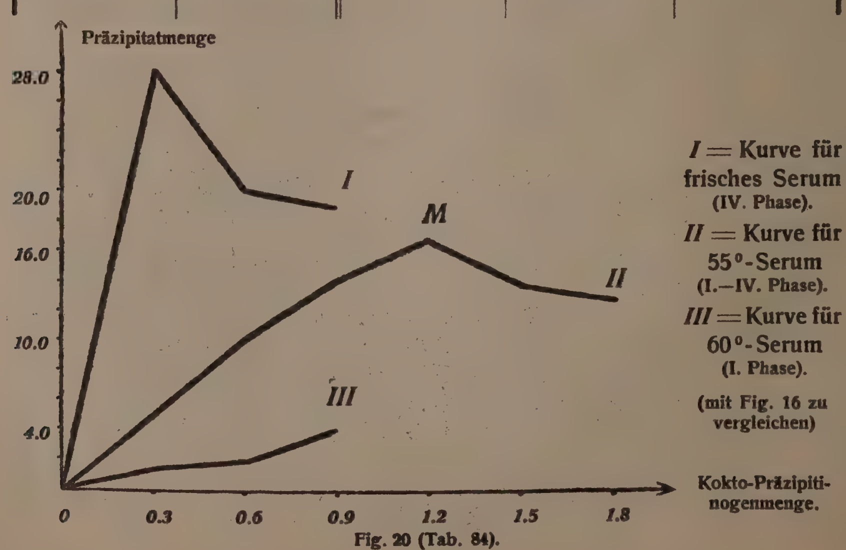


Fig. 19 (Tab. 83).

I = Kurve für frisches Serum (III.—IV. Phase).
II = Kurve für 55°-Serum (I.–IV. Phase).

Tabelle 84 (hierzu Fig. 20).

Serummenge	Filtratmenge	Präzipitatmenge		
		Antiserum unerhitzt (Kontrolle)	Antiserum erhitzt auf 55° C	Antiserum erhitzt auf 60° C
0.3	0.3	2.8	5.0	1.0
0.3	0.6	2.0	10.0	2.0
0.3	0.9	1.9	14.0	4.0
0.3	1.2	—	16.5	—
0.3	1.5	—	14.0	—
0.3	1.8	—	13.0	—



I = Kurve für frisches Serum (IV. Phase).
II = Kurve für 55°-Serum (I.—IV. Phase).
III = Kurve für 60°-Serum (I. Phase).
(mit Fig. 16 zu vergleichen)

Fig. 20 (Tab. 84).

Ein Vergleich dieses Befundes (Tabelle 84) mit den in Tabelle 80 (Fig. 16) zusammengestellten, zeigt, dass das gekochte Filtrat gegenüber dem Nativkulturfiltrate eine schnellere Entwicklung der Bindungsphasen bedingt, d. h. mit anderen Worten die präzipitatorische Wirkung des gekochten Kulturfiltrates ist eine bedeutend stärkere als diejenige des nicht gekochten. Auch hier (bei 55°-Serum) ist die III. Phase kaum nachzuweisen.

2. Antigonokokkenserum.

Tabelle 85.

Serummenge	Filtratmenge	Präzipitatmenge	
		Antiserum unerhitzt	Antiserum auf 55° erhitzt
0.2	0.2	5.0	2.0
0.2	0.4	7.0	2.0
0.2	0.8	8.0	3.0

Zusammenfassung der vorerwähnten Versuchsergebnisse.

1. Die erhitzten Antisera produzierten gegenüber den nicht erhitzten ceteris paribus kleinere Mengen des Präzipitats.

2. Die Produktion an Präzipitat nahm mit dem Grade der Erhitzung der Antisera ab, wobei die 30 Minuten dauernde Erhitzung auf 60° C die Bildung des Niederschlages in sehr erheblichem Masse herabsetzte.

3. Die erhitzten Antisera erforderten zur maximalen Präzipitatbildung eine grössere Menge oder stärkere Konzentration der betreffenden antigenen Lösungen, als die nicht erhitzten, d. h. die präzipitatorische Wirkungsschwelle erhitzter Antisera war gegenüber den nativen Antiseren eine höhere.

4. Die gekochten Kulturfiltrate wirkten präzipitatorisch stärker als die nicht gekochten. Sie gaben grössere absolute Präzipitatmengen und zeigten ferner eine raschere Entwicklung der Bindungsphasen.

5. Bei erhitzten Antiseren stellte die I. Phase des Bindungsmodus erster Ordnung eher eine gerade Linie dar, während sie bei frischen Antiseren durch eine nach oben konvexe Linie

charakterisiert war. Auch war die bei frischen Antiseren sehr deutlich ausgeprägte III. Phase bei erhitzten Antiseren kaum zu konstatieren (vgl. Fig. 16 oder Fig. 20 mit Fig. 6, S. 106).

Die Deutung unserer Befunde.

Die Erhitzung von Antiserum auf 55° bezw. 60° C während ½ Stunde macht sich in bezug auf die Präzipitation nach zwei Richtungen geltend und zwar a) in qualitativer und b) in quantitativer Beziehung.

Das qualitativ veränderte Verhalten besteht darin, dass die erhitzten Antisera zum Auftreten der Präzipitation grössere Dosen antigener Substanzen erfordern und dabei von der Norm abweichende Bindungskurven herbeiführen. Diese Abweichung der Bindungskurven ist dadurch gekennzeichnet, dass die I. Phase ziemlich langsam ansteigt, die bei der Norm sehr deutlich ausgeprägte III. Phase, also das Stadium der konstanten Präzipitatbildung, kaum zu konstatieren ist, und die IV. Phase rascher fällt. Hierzu vergleiche man die Figuren 16 bis 20[1].

Die quantitative Abweichung andererseits kommt darin zum Ausdruck, dass die erhitzten Antisera bei sämtlichen Phasen weit geringere absolute Präzipitatmengen produzieren.

Demzufolge muss angenommen werden, dass die Avidität der Präzipitine (Antikörper) durch die Erhitzung stark herabgesetzt wird, sodass erst eine grössere Antigenmenge die sichtbare Konzentrierung und Fixierung der beiden Reaktionssubstanzen, also die Präzipitation herbeizuführen imstande ist.

Bisher wurde das Gegenteil angenommen, indem man glaubte, dass sowohl Antikörper als auch Antigen durch die Erhitzung eine Erhöhung ihrer bindenden Eigenschaft, also eine Aviditäts- resp. Affinitätserhöhung erfahren (z. B. bei Toxoiden, Prototoxoiden, Agglutinoiden, Präzipitoiden etc.). Wir wollen im Folgenden auseinandersetzen, wie wir uns den Vorgang der Präzipitation bei erhitztem Antiserum gemäss unseren Versuchsresultaten (Bindungstypen) vorstellen (Fig. 21):

In einem Ueberschuss der Antikörper, also in der I. Phase des Bindungsmodus erster Ordnung, ist die Avidität der unbe-

[1] Die hier der besseren Uebersicht halber als «qualitativ» bezeichneten Unterschiede können schliesslich auch «quantitativ» aufgefasst werden (siehe unten).

schädigten Antikörper so gross, dass sich die Antikörpermoleküle um eine kleine Menge Antigen herum **mit Energie** konzentrieren, sodass dann ein mit Präzipitin stark beladenes Präzipitat zustande kommt (vgl. Fig. 9 A, *b* und *c*, S. 117). Dies ist bei Verwendung von erhitzten Antiseren[1] infolge der Aviditätsverminderung nicht mehr der Fall, sondern es werden dabei zunächst unsichtbare Verbindungen verschiedenen Grades erzeugt (Fig. 21 *a—d*), bis das Medium eine so grosse Menge Antigenmoleküle enthält, dass durch weitere Zunahme der Antigendosis die unsichtbaren Antigen-Antikörpermolekül-Verbindungen sichtbar werden, d. h. als Präzipitat in die Erscheinung treten (Fig. 21 *e*). Hier ist also angenommen, dass die Avidität resp. die Affinität des erhitzten Antikörpers so stark abgeschwächt ist, dass er nur mehr auf eine grössere Dosis Antigen mit der Bildung sichtbarer Verbindungen, d. h. mit Präzipitatbildung reagiert.

Dadurch entsteht ein mit Antigen ziemlich stark beladenes Präzipitat (siehe Fig. 21 *e*, *f*). Ein solches Präzipitat (G_3) erinnert an dasjenige, welches im Verlauf der III. Phase des Bindungsmodus erster Ordnung entsteht (vergl. Fig. 9 A, *e* und *f*) oder an dasjenige Präzipitat, welches weitere Antigenmengen gebunden hat (vergl. Fig. 4, *l*, S. 82).

Gemäss diesem Verhalten ist es leicht erklärlich, dass bei den Thermopräzipitinen die III. Phase, wo die Präzipitatmenge ungeachtet der Erhöhung der Antigendosen stationär bleibt, nur kurz ausfallen oder überhaupt nicht deutlich nachgewiesen werden kann, indem alsbald die IV. Phase einsetzt (Fig. 16, 19 und 20, sowie Fig. 21, *f* und *g*).

Die Tatsache, dass die erhitzten Antiseren dem Grade der Erhitzung entsprechend geringere Präzipitatmengen geben als die unerhitzten Antiseren, dass die I. Phase des Bindungsmodus erster Ordnung gegenüber derjenigen bei frischen Seren anstatt eine nach oben konvexe eher eine allmählich aufsteigende gerade Linie darstellt, dass dabei die III. Phase kaum zu konstatieren ist und endlich, dass erhitzte Antiseren zur Präzipitation eine bedeutend grössere Dosis von Antigen erfordern als die frischen, lassen sich

[1] Oder bei Verwendung einer gewissen Mischung von erhitztem und frischem Antiserum. Eine solche Mischung kann je nach dem Mischungsverhältnisse als Antiserum verschiedenen Erhitzungsgrades angesehen werden.

einheitlich und einfach durch die Annahme erklären, dass **die spezifisch bindende Kraft**, d. h. **die spezifische Affinität und somit auch die Avidität des Antikörpers durch die Erhitzung stark herabgesetzt worden ist.**

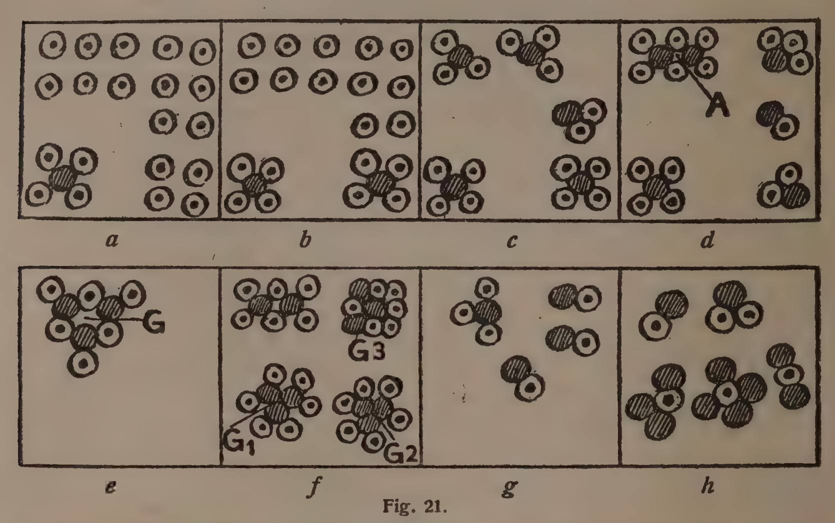


Fig. 21.

Symbolische Darstellung des Bindungsmodus erster Ordnung bei erhitztem Antiserum (vergl. Fig. 16—20).

a = Trotz Ueberschuss an Antikörpermenge ist eine unsichtbare Verbindung entstanden. Das Antigen kann hier nur eine geringfügige Avidität aufweisen wegen seiner geringen Anzahl Moleküle (d. h. seiner geringen Menge resp. Konzentration). Andererseits besitzt der in einer bestimmten Quantität erhitzten Antiserums enthaltene Antikörper nur eine schwache Avidität, da diese unter der Einwirkung der Erhitzung abgenommen hat. Die Antikörpermoleküle sind hier somit nicht imstande, sich um eine kleine Menge Antigen herum mit Energie zu konzentrieren, wie dies in Fig. 9 A, *b* zum Ausdruck gebracht wurde.

Das Symbol für die entstandene, unsichtbare Verbindung wurde oben (Fig. 9 A, *g)* für das Grundpräzipitat verwendet. Infolge der modifizierten Affinität (Avidität) des Antikörpers können jene Symbole hier nicht die gleiche Geltung haben, sodass dieses Symbol jetzt eine unsichtbare Verbindung darstellt.

b = Weitere Zunahme der gleichwertigen unsichtbaren Verbindung.

c = Bei weiterem Antigenzusatz sind unsichtbare Verbindungen verschiedenen Grades entstanden. Es ist dies eine Folge der durch sukzessive Bindungen bedingten Abnahme der Avidität des noch ungebundenen Präzipitins. (Der Uebersicht halber werden von hier ab freie Antikörper- und Antigenmoleküle nicht angegeben).

d = Bei weiterem Zusatz des Antigens, also bei sukzessiver Erhöhung der Avidität des Antigens, entstehen weitere Verbindungen zwischen den schon

vorhandenen Antigen-Antikörpermolekül-Verbindungen verschiedenen Grades, die anfangs immer noch unsichtbar bleiben (z. B. die Verbindung A). Eine derartige supponierte Verbindung soll die Tatsache zum Ausdruck bringen, dass erhitzte Antikörper erst bei einer grösseren Antigendosis zur gegenseitigen Konzentrierung und Fixierung mit dem Antigen veranlasst werden können.

e = Das erste Auftreten des Präzipitats (des Grundpräzipitats bei erhitztem Antiserum). In diesem Falle nehmen wir also an, dass die Verbindung von drei Molekülen Antigen mit 6 Molekülen Antikörper einen Grundpräzipitatkomplex bildet. Während der Antikörpergehalt beim Symbol für das Grundpräzipitat bei normalem Antikörper 80% beträgt (1 Antigenmolekül + 4 Antikörpermoleküle), ist er hier 66.6%, wodurch die abgeschwächte Avidität des erhitzten Antikörpers ausgedrückt werden soll.

f = Zunahme des Grundpräzipitats (G_1, G_2 und G_3) beim weiteren Erhöhen der Antigendosis.

g, *h* = Dissoziation eines der oben erwähnten Grundpräzipitate in die unsichtbaren Antigen-Antikörperverbindungen bei weiterer Vergrösserung der Antigendosis, die rascher vor sich geht als beim Grundpräzipitat mit normalem Antikörper. Dabei ist die III. Phase kaum nachweisbar.

Die Herabsetzung der Avidität des Antikörpers durch die Erhitzung lässt sich auch zahlenmässig angeben. In Tabelle 84 (Fig. 20) haben wir sowohl für das 55°-Serum als auch für das 60°-Serum deutlich die I. Phase nachgewiesen. Beim 55°-Serum ergab sich nämlich folgendes: 0.3 ccm Filtrat = 5.0 Präzipitat; 0.9 ccm Filtrat = 14.0 Präzipitat. Daher ist der Quotient für die Berechnung der Avidität = 0.066.

Nun haben wir beim 60°-Serum die folgenden Präzipitatwerte erhalten: 1.5, 2.0 und 4.0 (vergl. Tabelle 84). Daraus ergeben sich durch Berechnung mit Hülfe des obigen Quotienten für das 55°-Serum folgende Aviditäten, die sich hier mit den der Präzipitatmenge entsprechend berechneten Filtratmengen ausdrücken lassen: 0.069, 0.102 und 0.234. Daher verhalten sich die Aviditäten des 55°- und 60°-Serums wie 0.3[1] : 0.069[2]; 0.6 : 0.102 und 0.9 : 0.234.

Berechnet man diese Verhältnisse auf 100, so ergibt sich: 100 : 23; 100 : 17 und 100 : 26, also durchschnittlich *100 : 22.*

---

[1] 0.3 = im Versuche verwendete Filtratmenge.

[2] 0.069 = der verminderten Präzipitatmenge des 60°-Serums entsprechende, berechnete Filtratmenge bei Zugrundelegung der Verhältnisse für das 55°-Serum, sodass die Avidität des 60°-Serums mit derjenigen des 55°-Serums verglichen werden kann. Da die Filtratmenge in Wirklichkeit dieselbe (0,3 ccm) bleibt, so drückt diese Zahl nichts anderes als die im Vergleich mit 55°-Serum verminderte Avidität des 60°-Serums (im gegebenen Mischungsverhältnisse) aus.

Dieses Resultat der Berechnung sagt uns, dass die Avidität des Antikörpers durch die Erhitzung stark herabgesetzt wird, und zwar bei einem auf 60° C erhitzten Antiserum um mehr als 70% gegenüber dem auf 55° C erhitzten Antiserum (gleicher Menge und Wertigkeit).

Die durch Hitzewirkung wie oben erwähnt veränderten Präzipitine nennen wir im Gegensatze zu den Nativpräzipitinen **Thermopräzipitine.**

NB. Es geht daraus hervor, dass die ASCOLI'schen Thermopräzipitine («le Termoprecipitine», 1914) nichts zu tun haben mit dem, was wir unter dieser Bezeichnung verstehen. Unsere Thermopräzipitine sind eine Art der sogenannten «Präzipitoide» im Sinne von «Toxoiden» oder richtiger «Prototoxoiden» EHRLICH's.[1]) Dabei sind wir weit davon entfernt, diese Substanzen vom Standpunkt der Seitenkettentheorie aus zu betrachten und anzunehmen, dass ihnen die ergophore (funktionelle) Gruppe verloren gegangen und die haptophore Gruppe mit verstärkter Affinität (resp. «Avidität») versehen sei. Aus diesem Grunde haben wir den Ausdruck «Präzipitoid» absichtlich vermieden und dafür die Bezeichnung «Thermopräzipitin» in Anwendung gebracht.

Nach MOLL (1904) sollen bei der Inaktivierung der Seren (Erhitzung auf 55° C während 30 Minuten) in Bezug auf die Eiweisskörper «*Umwandlungen der schwerer in die leichter fällbaren der Albumine in die Globuline statthaben*». Auch ist bekannt, dass Seren in sehr frischem Zustande Substanzen enthalten, welche die serologischen Reaktionen hemmen (BULLOCH, SCHELLER, van LOGHEM, PFEIFFER, FRIEDBERGER etc.) Daher ist es nicht ausgeschlossen, dass die Antiseren durch die Inaktivierung gegenüber dem gewöhnlichen Verhalten die Fähigkeit bekommen, mehr (spezifische oder nicht spezifische) Niederschläge zu geben. Das Verhalten der spezifischen Präzipitation bei inaktivierten Seren bedarf daher noch weiterer Forschungen.

---

[1] EHRLICH meint, «*dass bei der Toxoidbildung die haptophoren Gruppen ihre Verwandtschaft zum Antitoxin in keiner Weise ändern* (Gesammelte Arbeiten zur Immunitätsforschung, S. 690). Unter «*Prototoxoiden*» versteht er «*Toxoide, die eine höhere Verwandtschaft zum Antitoxin besitzen, als das Toxin*» (ebenda, S. 697).

C. Bei frischen und gekochten Kulturfiltraten und Nativpräzipitinen.

1. Frisches Antipneumokokkenserum.

a) Gekochtes und ungekochtes Pneumokokkenkulturfiltrat I.

Tabelle 86 (hierzu Fig. 22).

Serummenge (Nativpräzipitin)	Filtratmenge	Präzipitatmenge	
		Filtrat ungekocht	Filtrat 30 Min. gekocht
0.3	0.3 (OX_1)	3.4 (P_1X_1)	4.3 (0.70)[1]
0.3	0.6	4.4 (0.72)[1]	5.1 (1.05)
0.3	0.9	4.7 (0.86)	5.8 (1.36)
0.3	1.8 (OX_2)	6.8 (P_2X_2)	7.5 (2.10)

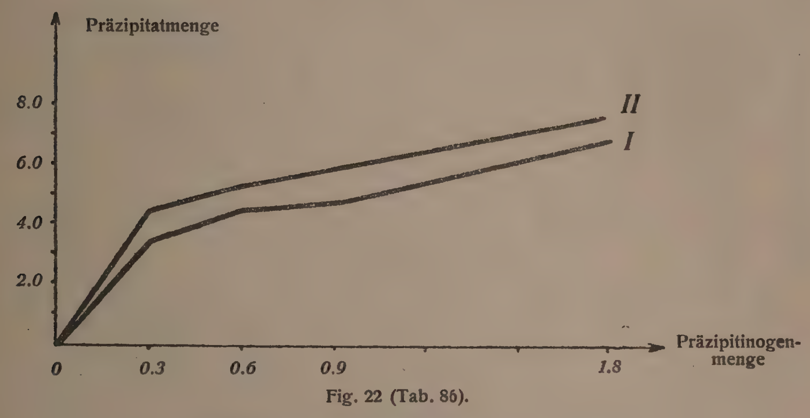


Fig. 22 (Tab. 86).

I = Kurve für Nativpräzipitinogen (I. Phase).
II = Kurve für Koktopräzipitinogen (I. Phase).
(Bei Nativpräzipitin).

Aus der graphischen Darstellung geht deutlich hervor, dass der Verlauf der beiden Kurven ein analoger ist; mit anderen Worten, dass das Verhalten ungekochter und gekochter Filtrate in qualitativer Beziehung ein übereinstimmendes ist. Indessen unterscheiden sie sich durch die Menge des Präzipitats, indem beim gekochten Filtrate grössere Werte als beim nativen zu konstatieren waren.

[1] Die in Klammern angegebenen Zahlen stellen die nach der Formel (S. 161) berechneten Aviditäten der antigenen Lösungen dar, wobei $k = 0.44$, welches aus den verzeichneten vier fundamentalen Zahlen berechnet ist.

Da es sich hier um die I. Phase handelt (s. Fig. 22), so lassen sich aus den Zahlen der Präzipitatmengen die entsprechenden Aviditäten der Kulturfiltrate berechnen. Es ergaben nämlich: 0.3 ccm Filtrat = 3.4 Präzipitat und 1.8 ccm Filtrat = 6.8 Präzipitat beim Nativfiltrate. Daraus $k = 0.44$. Die mit diesem Quotienten berechneten Aviditäten des gekochten Filtrates, die den Präzipitatmengen entsprechen, stehen in Klammern. Berechnet man den Durchschnitt von diesen Zahlen, indem die Avidität des ungekochten Filtrates auf 100 gesetzt wird, so ergibt sich das Verhältnis der Aviditäten im ungekochten und gekochten Filtrate wie 100 : 168.5. Daher beträgt die durch die Erhitzung verursachte Aviditätszunahme des Filtrates etwa 68 % der im ungekochten Filtrate herrschenden Avidität.

b) Gekochtes und ungekochtes Pneumokokkenkulturfiltrat II.

Tabelle 87 (hierzu Fig. 23).

Serummenge (Nativpräzipitin)	Filtratmenge	Präzipitatmenge		
		Filtrat ungekocht	Filtrat ½ Std. gekocht	Filtrat 1 Std. gekocht
0.3	0.3	2.3	2.7	3.1
0.3	0.6	2.0	2.0	2.2
0.3	0.9	1.7 (?)	2.0	1.9
0.3	1.5	2.1	2.0	1.8

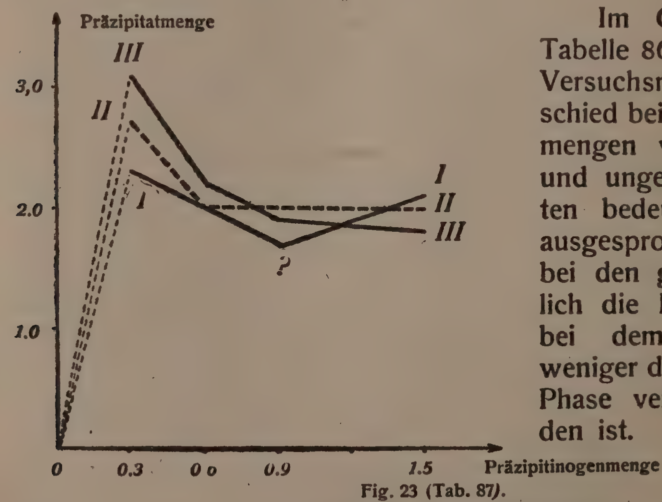


Fig. 23 (Tab. 87).
I = Kurve für Nativpräzipitinogen.
II = Kurve für Koktopräzipitinogen (30 Min.).
III = Kurve für Koktopräzipitinogen (60 Min.).
(Bei Nativpräzipitin).

Im Gegensatze zu Tabelle 86 ist bei dieser Versuchsreihe der Unterschied bei den Präzipitatmengen von gekochten und ungekochten Filtraten bedeutend weniger ausgesprochen, nur dass bei den gekochen deutlich die IV. Phase und bei dem ungekochten weniger deutlich dieselbe Phase verzeichnet worden ist.

2. Frisches Antigonokokkenserum.

a) Gekochtes und ungekochtes Gonokokkenkulturfiltrat I.

Tabelle 88 (hierzu Fig. 24).

Serummenge (Nativpräzipitin)	Filtratmenge	Präzipitatmenge	
		Filtrat gekocht	Filtrat ½ Std. gekocht
0.2	0.2	6.8	6.2
0.2	0.4	6.8	6.8
0.2	0.6	6.2	6.5
0.2	0.8	5 8	6.0
0.2	1.6	4.0	5.0

Im Gegensatze zum gewöhnlichen Verhalten (z. B. Tab. 87, Fig. 23) wurde hier die IV. Phase durch das native Filtrat rascher herbeigeführt als durch das gekochte. Es zeigte also in diesem Falle das native Filtrat eine stärkere präzipitatorische Eigenschaft als das gekochte.

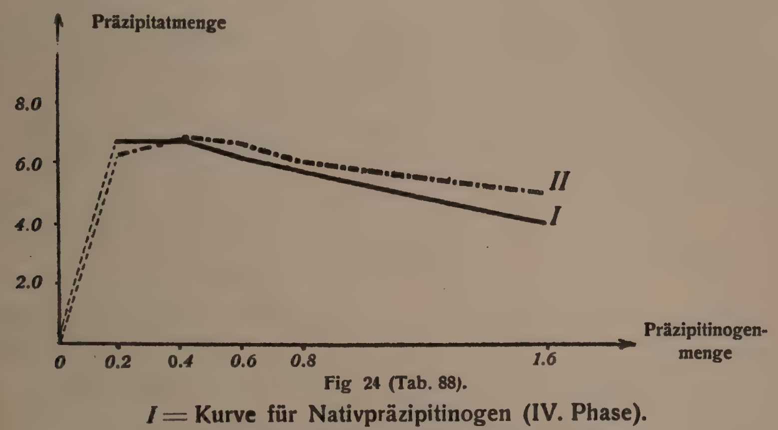


Fig 24 (Tab. 88).

I = Kurve für Nativpräzipitinogen (IV. Phase).
II = Kurve für Koktopräzipitinogen (IV. Phase).
(Bei Nativpräzipitin).

b) Gekochtes und ungekochtes Gonokokkenkulturfiltrat II.

Tabelle 89.

Serummenge (Nativpräzipitin)	Filtratmenge	Präzipitatmenge	
		Filtrat ungekocht	Filtrat ½ Std. gekocht
0.2	0.2	14.0	5.0
0.2	0.4	16.0	7.0
0.2	0.8	14.0	8.0

D. Bei frischen und gekochten Kulturfiltraten und Thermopräzipitinen.

1. Erhitztes Antipneumokokkenserum.

a) Filtrat I.

Tabelle 90 (hierzu Fig. 25).

Serummenge (55°-Serum)	Filtratmenge	Präzipitatmenge: Filtrat ungekocht	Präzipitatmenge: Filtrat ½ Std. gekocht
0.3	0.3	Spur	5.0 (0.69)
0.3	0.6 (OX_1)	2.0 (P_1X_1)	10.0 (0.83)
0.3	0.9 (OX_2)	12.5 (P_2X_2)	14.0 (0.94)
0.3	1.2	17.0	16.5
0.3	1.5	16.0	14.0
0.3	1.8	15.0	13.0

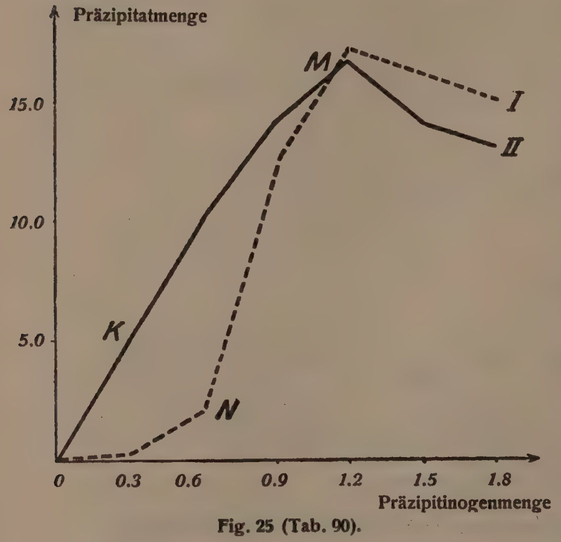


Fig. 25 (Tab. 90).

I = Kurve für Nativpräzipitinogen.
II = Kurve für Koktopräzipitinogen.
(55°-Serum).

Aus der graphischen Darstellung dieses Befundes (Fig. 25) geht deutlich hervor, dass die Bindungstypen für die Thermopräzipitine ganz andere sind als diejenigen für Nativpräzipitine, und zwar gleichgültig, ob dabei gekochte oder ungekochte Filtrate verwendet wurden (vgl. S. 106, 117, sowie Fig. 21, S. 172). Dabei stellte es sich deutlich heraus, wie sich die hemmende Wirkung des Impedins beim ungekochten Filtrate geltend macht (vgl. den Kurvenabschnitt ONM mit OKM in Fig. 25). Ebenfalls deutet der rascher absteigende Kurvenabschnitt M II gegenüber dem weniger steilen Verlauf M I auf die erhöhte antigene Eigenschaft des gekochten Filtrates hin.

Da in der Mitte der I. Phase $P_2X_2 = 12.5$; $P_1X_1 = 2.0$; $OX_2 = 0.9$ und $OX_1 = 0.6$ ist, so ist der daraus berechnete Quotient $k = 0.02857$. Berechnet man damit die Aviditäten, welche den durch das gekochte Filtrat unter sonst gleichen Bedingungen gewonnenen Präzipitatmengen entsprechen, so erhält man die in Klammern angegebenen Zahlen, wodurch die Zunahme der antigenen Eigenschaft des Kulturfiltrates durch die Koktion eindeutig nachgewiesen ist. Wird dabei die im gekochten Kulturfiltrate enthaltene Avidität (z. B. der Wert 0.83) auf 100 gesetzt, so ist die im nativen Filtrate enthaltene ca. 72 (0.83 : 0.6 = 100 : 72). Die hemmende Wirkung des Impedins machte sich somit in diesem Falle geltend durch die Herabsetzung der Avidität der nativen antigenen Lösung um ca. 28%.

b) Filtrat II.

Tabelle 91 (hierzu Fig. 26).

Serummenge (60°-Serum)	Filtratmenge	Präzipitatmenge		
		Filtrat ungekocht	Filtrat ½ Std. gekocht	Filtrat 1 Std. gekocht
0.3	0.3	0.0	0.5	0.8 (0.85)
0.3	0.6 (OX_1)	0.2 (P_1X_1)	1.0 (0.94)	0.8 (0.85)
0.3	0.9 (OX_2)	0.9 (P_2X_2)	1.2 (1.02)	1.3 (1.06)
0.3	1.5	1.0	2.0	2.0

Aus diesem Befunde geht hervor, dass hier das 1 Stunde lang gekochte Filtrat eine ebenso kräftige antigene Eigenschaft besitzt wie das ½ Stunde gekochte. Die Aviditätszunahme bei gekochten Filtraten geht aus den in Klammern angegebenen Zahlen ($k = 0.42$) hervor.

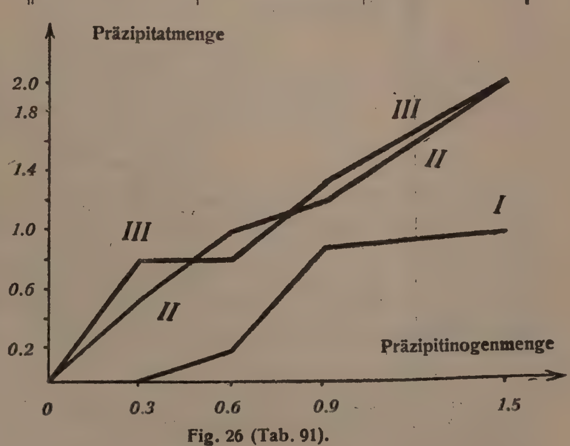


Fig. 26 (Tab. 91).

I = Kurve für Nativpräzipitinogen (I. Phase).
II = Kurve für Koktopräzipitinogen (30 Min.) (I. Phase).
III = Kurve für Koktopräzipitinogen (60 Min.) (I. Phase) (60°-Serum).

2. Erhitztes Antigonokokkenserum.

a) Filtrat I.

Tabelle 92 (hierzu Fig. 27).

Serummenge (55°-Serum)	Filtratmenge	Präzipitatmenge	
		Filtrat ungekocht	Filtrat 15 Min. gekocht
0.2	0.2	3.5	5.9
0.2	0.4	4.0	6.2
0.2	0.6	3.3	6.5
0.2	0.8	4.5	7.5
0.2	1.6	3.0	10.5

Ungeachtet der Differenz der absoluten Präzipitatmengen, welche einerseits durch das ungekochte, andererseits durch das gekochte Filtrat gewonnen wurden, kommen wir **nach dem Verlauf der Kurven** zum Schluss, dass das ungekochte Filtrat in diesem Falle stärkere antigene Eigenschaft resp. Avidität besass als das gekochte, weil das erste die IV. Phase und das letzte bloss die I. Phase ergab (vgl. Fig. 27). Dieser Befund stimmt mit unserer früheren Feststellung, wonach das Präzipitinogen von Gonokokken durch die Siedehitze ziemlich hochgradig beschädigt wird, überein (vgl. Tab. 88, Fig. 24, sowie S. 25).

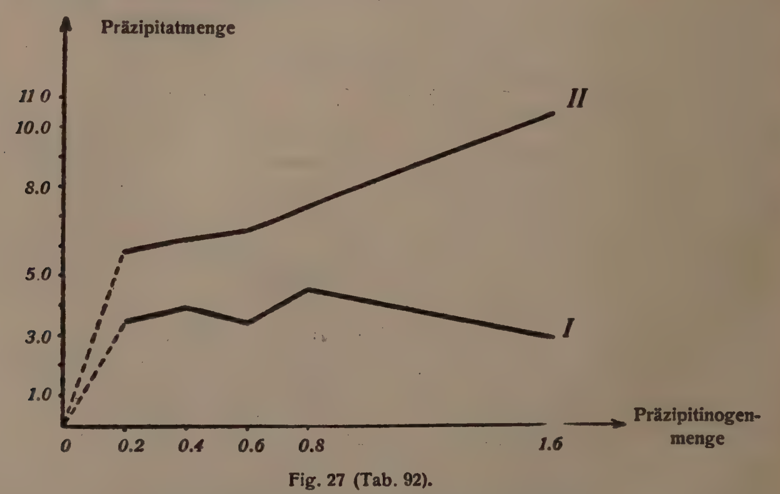


Fig. 27 (Tab. 92).

I = Kurve für Nativpräzipitinogen (IV. Phase).
II = Kurve für Koktopräzipitinogen (I Phase).
(55°-Serum.)

b) Filtrat II.

Tabelle 93 (hierzu Fig. 28).

Serummenge (55 °-Serum)	Filtratmenge	Präzipitatmenge		
		Filtrat ungekocht	Filtrat 15 Min. gekocht	Filtrat 30 Min. gekocht
0.2	0.2	5.0	5.8	6.5
0.2	0.4	5.0	6.3	6.0
0.2	0.8	4.0	6.5	7.0

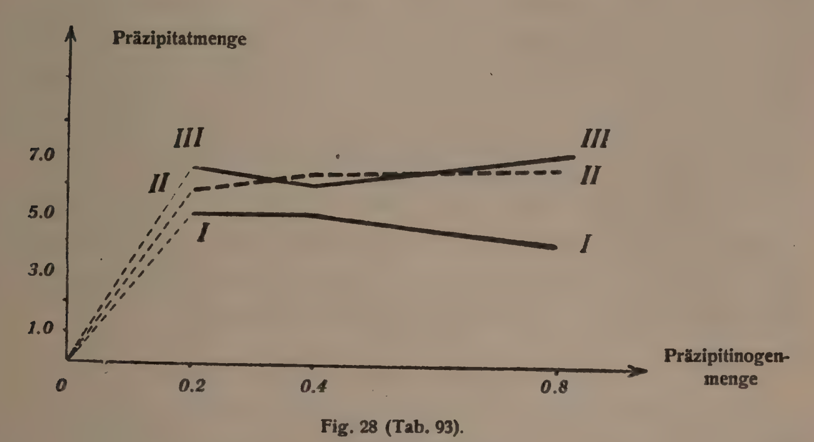


Fig. 28 (Tab. 93).

I = Kurve für Nativpräzipitinogen.
II = Kurve für Koktopräzipitinogen (15 Min.).
III = Kurve für Koktopräzipitinogen (30 Min.).
(55 °-Serum.)

In diesem Falle ist der Unterschied nicht deutlich genug. Trotzdem ersieht man aus der graphischen Darstellung (Fig. 28), dass das native Kulturfiltrat die III. Phase ergab und die gekochten Filtrate noch die Vorstadien bis zur III. Phase zeigten. Also auch in diesem Falle muss man dem Nativkulturfiltrate eine stärkere antigene Avidität zuschreiben.

NB. Aus dem Verhalten, dass die Entwickelung der Bindungsphasen hier sehr langsam vor sich geht, ist zu schliessen, dass die hier in Betracht kommenden Aviditäten antigener Lösungen überhaupt sehr schwach sind.

Zusammenfassung der vorerwähnten Versuchsergebnisse.

1. Die gekochten Pneumokokkenkulturfiltrate produzierten ceteris paribus eine grössere Präzipitatmenge, ganz gleichgültig ob die Antisera erhitzt oder nicht erhitzt waren.

2. Die sowohl durch native als auch durch gekochte **Kulturfiltrate** herbeigeführten Kurventypen sind dieselben (Fig. 22—28).

(Indessen zeigen die Kurventypen, welche einerseits durch Nativpräzipitine, andererseits durch Thermopräzipitine erhalten worden sind, ein von einander verschiedenes Verhalten [vergl. Fig. 16—20].)

3. Bei Verwendung nativer Antisera produzierten die gekochten Filtrate der Gonokokkenaufschwemmungen gegenüber den nicht gekochten ab und zu kleinere Präzipitatmengen. Dagegen erzeugten die gekochten Filtrate der Gonokokkenkulturen gegenüber den ungekochten ausnahmslos grössere Mengen an Präzipitat, wenn dabei erhitzte Antigonokokkenseren verwendet wurden.

4. Gegenüber den ungekochten führten die gekochten Pneumokokkenkulturfiltrate eine raschere Entwickelung der Bindungskurven herbei, während die gekochten Gonokokkenkulturfiltrate meist eher eine Verzögerung derselben bedingten.

Die Deutung unserer Befunde.

Durch Verfolgung der Bindungstypen bei den gekochten und nativen Kulturfiltraten kommt man zu der Ueberzeugung, dass die Siedehitze die präzipitatorische Eigenschaft der Präzipitinogene qualitativ nicht modifiziert, sondern lediglich nach lang dauernder Einwirkung quantitativ herabsetzen kann, während dagegen die Antikörper — die Präzipitine — dadurch auch in qualitativer Hinsicht erheblich modifiziert werden. Die Präzipitinogene sind also qualitativ absolut und quantitativ relativ koktostabil und zwar je nach der Dauer der Erhitzung und nach der Art der Bakterien. Die Nativpräzipitinogene und Koktopräzipitinogene sind daher, soweit sie in vitro als präzipitinogene Substanzen wirken, ganz identisch, während andererseits Nativpräzipitine und Thermopräzipitine verschiedene Eigenschaften aufweisen.

Ein Unterschied zwischen Nativ- und Koktopräzipitinogenen besteht allerdings insofern, als den ersteren Impedine beigemischt sind, welche die Produktion der Präzipitate mehr oder weniger

verhindern, was auch sehr deutlich aus den Figuren 22, 25 und 26 hervorgeht.

Besonders muss darauf hingewiesen werden, dass die Präzipitine durch die Erhitzung qualitativ so modifiziert werden, dass sie zum Zustandekommen der Präzipitation eine grössere Menge Antigen in Anspruch nehmen, als die Nativpräzipitine, während im Gegensatze dazu die nativen Präzipitinogene nach der Koktion präzipitatorisch stärker wirken als vor der Erhitzung. Dieses Verhalten lehrt uns, dass die Avidität der Nativpräzipitine durch die Erhitzung stark herabgesetzt wird, während dagegen diejenige der Präzipitinogene in Nativkulturfiltraten durch die Siedehitze je nach Art der Kulturen und Dauer der Erhitzung beträchtlich erhöht werden kann (Vernichtung der Impedine durch Siedehitze).

Gemäss der obigen Feststellung sind die vorerwähnten Untersuchungsergebnisse in Bezug auf die Erhöhung der Präzipitatmenge (Tab. 1—62), wie geschehen ist, im Sinne der Zunahme der antigenen Eigenschaft gedeutet worden.

E. Diskussion.

1. Ueber die Erklärungsweise der Präzipitation nach der Seitenkettentheorie.

In der vierten Mitteilung über Hämolysine äusserten sich EHRLICH u. MORGENROTH folgendermassen: «*Es ist eben das aktive Hämolysin nichts anderes, als ein aus zwei Teilstücken bestehendes Toxin. Das eine Teilstück, der Immunkörper, entspricht der haptophoren Gruppe des Toxins, während das Komplement die toxophore Gruppe repräsentiert. Diese Analogie tritt auch beim Erwärmen hervor, indem sowohl die Toxine als auch die Hämolysine durch Verlust der toxophoren Gruppe einerseits, des dieser entsprechenden Komplements andererseits, ihre spezifische Wirkung verlieren.*» (Gesammelte Arbeiten zur Immunitätsforschung, S. 88.)

Nach dieser Annahme von zwei verschieden funktionierenden Gruppen bei serologischen Reaktionssubstanzen erklärten EISENBERG u. VOLK (1901), JOOS (1901—1902), SCHELLER (1904) etc. das Phänomen der Agglutination, indem sie sich vorstellten, dass das Agglutinin (Antikörper) mit seiner haptophoren Gruppe die Bakterien gefangen und mit seiner ergophoren dieselben gefällt hätte.

MICHAELIS u. OPPENHEIMER (1902) bedienten sich derselben Erklärungsweise und sprachen sich folgendermassen aus: « *Wir schliessen uns der Annahme an, dass das Präzipitin erzeugende Agens eine spezifisch bindende Gruppe des Eiweissmoleküls darstellt. Ein mit einer solchen spezifischen Gruppe ausgerüstetes Molekül, ein Körper, den die* EHRLICH'*sche Terminologie als « Haptin » bezeichnet, kann nun noch andere Gruppen enthalten, welche die spezifische Wirksamkeit des Körpers bedingen. Diese Gruppen kann man als « ergophore Gruppen » zusammenfassen. Handelt es sich also um ein giftiges Haptin, so wird dieses ausser seiner haptophoren noch eine « toxophore » Gruppe enthalten. Handelt es sich um ein mit einer haptophoren Gruppe versehenes Ferment, wie das Lab, so wird es noch eine « zymophore » Gruppe enthalten. So enthalten die Agglutinine und Präzipitine auch entsprechende ergophore Gruppen.* »

In seiner Arbeit über Agglutinine und Präzipitine schloss sich auch WASSERMANN (1903) derselben Ansicht an, indem er den Agglutininen und Präzipitinen einerseits haptophore, andererseits funktionelle Gruppen zuschrieb.

Nach unseren oben erwähnten Untersuchungsergebnissen ist das Wesentliche bei der Präzipitation nicht die kraft der Antikörper herbeigeführte, passive Fällung antigener Substanzen in Form von Präzipitat, sondern die infolge der gegenseitigen Konzentrierung und Fixierung der beiden Reaktionssubstanzen an den Tag tretende **sichtbare Niedersetzung der Antikörper in** Verbindung mit den unsichtbar bleibenden antigenen Substanzen (vgl. das Wesen der Präzipitation, S. 129—137). Bei diesem Sachverhalt ist die Vorstellung unmöglich, dass die funktionierenden « Fangarme » oder « Gruppen » der Antikörper die mit ihrer « haptophoren (oder bindenden) Gruppen » verbundenen antigenen Substanzen als Niederschläge fällen sollen.

Indessen kann nach der Seitenkettentheorie eine analoge Erklärungsweise auch an Hand der Präzipitinogene (Antigene) versucht werden. Die Präzipitinogene (Antigene) seien ebenso wie die Toxine mit zwei Gruppen, den bindenden und funktionierenden, versehen. Durch die ersteren verbinden sie sich mit der Präzipitinen (Antikörpern), um dann die gebundenen Präzipitine mit den funktionierenden Armen als Präzipitat zu fällen. Allein diese Auffassung ist nicht mit dem Postulat der Seitenkettentheorie

vereinbar, demzufolge die funktionierenden Gruppen sehr labil sein sollen; denn es wurde nachgewiesen, dass die bakteriellen Präzipitinogene auch nach stundenlanger Koktion, Beleuchtung mittels der ultravioletten Strahlen und wochenlanger Fäulnis noch die Eigenschaft beibehalten, mit Antiseren die Präzipitation zu zeigen. Wir haben sogar bei verschiedenen Kulturfiltraten festgestellt, dass sie durch die Koktion an ihrer präzipitatorischen Fähigkeit zunehmen. Man wäre also gezwungen, die funktionelle Gruppe bei den bakteriellen Präzipitinogenen im Gegensatze zu derjenigen der Toxine als sehr widerstandsfähig, also stabil zu erklären.

Die präzipitatorische Reaktion mit allen von uns nachgewiesenen Kriterien lässt sich somit in keiner Weise nach dem oben erwähnten Schema der Seitenkettentheorie erklären. Die scharfe Abgrenzung der bindend funktionierenden Gruppe von der vergiftend (oder fällend) funktionierenden ist nach unserer Ansicht nicht durchführbar, weil die Vergiftung oder Fällung — überhaupt die serologischen Phänomene — einerseits die Bindung voraussetzen und andererseits die Bindung der Substanzen je nach der Eigenschaft derselben zu irgend einer Folge (Reaktion) führen muss, indem ja die Tatsache der **Bindung** eben an Hand der dadurch bedingten **Reaktion**[1] wahrgenommen wird.

Bei serologischen Reagentien (Toxinen, Toxoiden, Agglutininen, Präzipitinen, Lysinen etc.) erkennen wir also nur die spezifisch bindende Fähigkeit, spezifische Affinität (S. 140—143), indem wir das Auftreten der serologischen Erscheinungen nicht einer besonderen Gruppe, sondern den mannigfachen Umständen und Bedingungen, denen die beiden Reaktionssubstanzen unterworfen werden, zuschreiben. Wenn z. B. die Bindung zwischen Antigen und Antikörper unter bestimmten Bedingungen in vitro vor sich geht, dann bekommen wir je nach denselben entweder Agglutination, Präzipitation, Lysis; wir kennen dabei keine **reagierende Gruppe,** die besonders für das Auftreten solcher Erscheinungen bestimmt wäre.

[1] Ohne nachweisbare Reaktion ist man nicht imstande, die Tatsache der «Bindung» (des Vorhandenseins der bindenden Gruppe) festzustellen. Wenn die Reaktion aber festgestellt ist, dann ist man gezwungen, darnach das Vorhandensein der reagierenden — also funktionierenden — Gruppe anzunehmen, denn ohne diese Gruppe ist nach der EHRLICH'schen Theorie das Auftreten der Reaktion undenkbar. Somit befindet man sich in einem circulus vitiosus!

Ebenso begnügen wir uns bezüglich der Toxine, Toxone, Toxoide etc. mit der Feststellung, dass sie sich mit Gewebszellen verbinden. Dass dadurch Vergiftungserscheinungen bemerkbar werden, Antikörper ausgelöst werden, hängt lediglich vom Verhalten zwischen den betreffenden Zellen und Toxinen ab; wir kennen dabei keine besondere Gruppe nur seitens der Toxine, welche zum Hervorrufen der toxischen Symptome bestimmt wäre; denn eine derartige Gruppe ist belanglos, wenn die betreffende Zelle nicht imstande ist, mit Krankheitssymptomen darauf zu reagieren. Dann müsste man nach EHRLICH in der Gewebszelle ebenfalls eine Krankheitssymptome erzeugende Gruppe annehmen. Eine derartige Annahme ist nach unserer Ansicht total überflüssig.

2. Ueber die Einheitlichkeit der Erklärungsweisen bei der Seitenkettentheorie.

Da EHRLICH mit seinen stabilen haptophoren und labilen toxophoren (ergophoren) Gruppen, wie oben zitiert, eine analoge Erklärung in Bezug auf Toxine und Lysine gab, so möchten wir im Folgenden sehen, inwieweit dieses Erklärungsschema mit bekannten serologischen Tatsachen in Einklang gebracht werden kann.

Dass die Toxine durch physikalisch-chemische Einflüsse bei ungeschwächt bleibender oder sogar eine Erhöhung erfahrender Bindungsfähigkeit ihre Toxizität mehr oder weniger einbüssen, scheint nur für gewisse Arten derselben, wie z. B. Tetanus- und Diphterietoxine, zu gelten. Nach Angaben verschiedener Autoren wird dagegen die Toxizität von Typhus-, Choleratoxinen u. a. m. gar nicht geschwächt, sondern eher verstärkt (WASSERMANN 1896, PFEIFFER 1892, FRIEDBERGER u. MORESCHI 1905, HOROWITZ, FUKUHARA u. ANDO 1913 etc.).

Nach den obigen Ergebnissen unserer Versuche über die bakteriellen Präzipitinogene bei gekochten Kulturfiltraten wurde keine einzige Tatsache konstatiert, welche auf den Verlust der «*funktionierenden*» Gruppen hinweisen würde. Besonders sei betont, dass die bakteriellen Koktopräzipitinogene keine spezifische Hemmung der Präzipitation, welche auf die Erhöhung der bin-

denden Eigenschaft erhitzter Antigene zurückgeführt werden müsste, bedingen (vergl. die Fussnote auf S. 174).[1]

Ueber die gekochten ungiftigen Eiweisskörper als Antigene schrieb E. P. PICK (1903): «*Ein derartiges gekochtes Serum* (als Antigen) *hat aber nicht allein die Fähigkeit eingebüsst, mit dem Immunserum spezifische Niederschläge zu geben, es hat sogar die Fähigkeit gewonnen, einem genuinen Serum* (als Antigen) *beigemischt, auch dieses an der Präzipitinreaktion mit dem Immunserum zu hindern*». Diese Beobachtung stimmt also mit dem oben erwähnten Erklärungsschema, wonach antigene Substanzen beim Verlieren ihrer ergophoren Gruppen gleichzeitig eine Aviditätserhöhung der haptophoren Gruppen erfahren können, überein. Die Untersuchungsergebnisse von MICHAELIS (1904) sind bezüglich der spezifischen Hemmungserscheinung bei erhitzten antigenen Eiweisskörpern sehr undeutlich. Auch W. A. SCHMIDT (1908) äusserte sich folgendermassen: «*Die Fällung des nativen Serums (Präzipitogens) wird — wenigstens unter den geschilderten Versuchsbedingungen — durch gleichzeitig anwesendes, durch Erhitzen bei 100° (oder 80°) inaktiviertes Serum weder merklich gehemmt (verzögert), noch wird die Niederschlsgsmenge vermindert; auch dann nicht, wenn die Konzentration des inaktivierten die doppelte des nativen Serums ist.*» Nach der Feststellung der hemmenden Eigenschaft der erhitzten präzipitierenden Seren meinte SCHMIDT, dass «*gegenüber dieser hemmenden Kraft des inaktivierten Präzipitins, die des inaktivierten Präzipitogens (wenn letzterem überhaupt ein spezifischer Hemmungseinfluss zugeschrieben werden darf) verschwindend klein, praktisch gleich Null ist*» (Folia Serologica, II. Teil, 1908, Bd. I. S. 394).

Nach dem oben Angeführten kann man also nicht einheitlich behaupten, dass antigene Stoffe, sowohl bakterielle Substanzen (Toxine) als auch ungiftige Eiweisskörper, durch physikalisch-chemische Einflüsse ihre funktionellen Gruppen verlieren und eventuell dafür eine Aviditätserhöhung ihrer haptophoren Gruppe aufweisen.

---

[1] EHRLICH zitierte, dass «*EISENBERG* u. *VOLK durch die Entdeckung der Proagglutinoide gezeigt haben, dass bei der Agglutinoidbildung eine Aviditätserhöhung stattfinden kann*» und äusserte sich darauf folgendermassen: «*Es war also auch beim Diphtheriegift mit der Möglichkeit zu rechnen, dass bei der Toxoidumwandlung ähnliche Verhältnisse stattfinden*» (Gesam. Arbeiten zur Immunitätsforschung S. 705).

Was die Antikörper, Agglutinine und Präzipitine, anbelangt, so scheinen sie sich insofern analog den Lysinen erklären zu lassen, als die dadurch herbeizuführenden Erscheinungen nach der geeigneten Erhitzung dieser Substanzen nicht mehr zu Tage treten oder aber stark herabgesetzt werden, während die bindende Eigenschaft solcher Antikörper erhalten bleibt. Die erhitzten Antikörper, welche weder Lysis, noch Agglutination, noch Präzipitation herbeizuführen imstande sind, stellte EHRLICH, wie oben zitiert, in eine Linie mit den Toxoiden.

Diese Einheitlichkeit und Uebereinstimmung ist jedoch nur eine scheinbare und oberflächliche. Denn die erhitzten lytischen Antiseren funktionieren wieder lytisch, sobald sie mit geeigneten Normalseren versetzt werden, während dies bei erhitzten Toxinen, Agglutininen und Präzipitinen niemals der Fall ist.[1]

Ausserdem basieren die Angaben, dass z. B. präzipitierende Antisera nach der Erhitzung (1/2 St. auf 55° C) keine Präzipitate mehr geben sollen, auf der **ungenügenden Berücksichtigung der Bindungsverhältnisse.** Wir haben oben gezeigt, dass die Avidität (resp. Affinität) solcher Sera je nach dem Erhitzungsgrade mehr oder weniger stark herabgesetzt worden ist, und dass dieselben bei geeigneten Mischungsverhältnissen der Reaktionssubstanzen noch Präzipitate ergeben.

Die Antikörper für die lytischen Erscheinungen nehmen also im Schema EHRLICH's eine Sonderstellung ein und werden darum mit zwei haptophoren Gruppen ausgezeichnet und als «*Ambozeptor*» bezeichnet, während den anderen Antikörpern, wie z. B. den Toxinen, bloss eine haptophore (bindende) Gruppe vindiziert ist.

Nach der obigen Ausführung wird wohl klar sein, dass lytische, agglutinatorische, präzipitatorische und toxische Erscheinungen

---

[1] Alle Versuche von NEISSER u. WECHSBERG (1901), die durch Erhitzung inaktivierten Staphylokokkenhämolysine (Antigene) durch Zusatz von Komplementen zu reaktivieren, schlugen total fehl.

Die Versuche, agglutinierende resp. präzipitierende Antisera durch Zusatz von Komplement zu reaktivieren, hatten ein negatives Ergebnis (KRAUS 1904, l. c. S. 599).

Im Gegensatze dazu gaben einige Autoren an, dass sowohl Agglutination als auch Präzipitation durch Zusatz des Komplements erst nachweisbar werden (BAIL u. TSUDA 1909, l. c. S. 558, TSUDA 1909, l. c. S. 236). Auch MYERS (1900) machte die Angabe, wonach erhitzte Präzipitine (d. h. Präzipitoide) durch Zusatz von Komplement reaktiviert worden wären. Solche Ansichten sind natürlich irrig.

nicht einfach durch die supponierten haptophoren und ergophoren Gruppen schematisiert werden können. Wir sind also gezwungen, uns auf die Feststellung einer **spezifisch bindenden Affinität** der Reaktionssubstanzen, die bei allen serologischen Erscheinungen niemals fehlen kann, zu beschränken und auf die Annahme einer ergophoren Gruppe zu verzichten, weil die Erscheinungen, wie schon erwähnt, ohne sie und lediglich unter Berücksichtigung des determinierenden Einflusses der verschiedenen (Versuchs-) Bedingungen erklärt werden können.

3. Ueber die Präzipitation als eine kolloidale Fällungserscheinung.

Sowohl die Agglutination als auch die Präzipitation werden von einigen Autoren als Kolloidreaktionen betrachtet (NEISSER u. FRIEDEMANN 1904, LANDSTEINER u. JAGIČ 1904, PORGES 1906, FRIEDEMANN u. FRIEDENTHAL 1906, etc.). Bei diesen Erscheinungen erwies sich vor allem « *die elektrische Ladung, welche die kolloidalen Teilchen gegen Wasser annehmen, als ausschlaggebend* » (FRIEDEMANN u. FRIEDENTHAL). Die Fällungen treten nämlich bei der Elektrolyse, elektrischen Kataphorese und bei der gegenseitigen Einwirkung von Kolloidlösungen ein. Dabei fallen die Erscheinungen nach Salzgehalt, Mischungsverhältnissen der Reaktionssubstanzen etc. sehr verschieden aus. Darüber schreiben z. B. FRIEDEMANN u. FRIEDENTHAL (1906) folgendes:

« *Wie bei den meisten Kolloidreaktionen findet nämlich auch hier*[1] *die Fällung bei Ueberschuss eines der Kolloide nicht statt. Das merkwürdige ist nun, dass in ausfallenden « neutralen » Gemischen Gegenwart von Kochsalz die Fällung aufhebt, während umgekehrt bei den nicht fallenden « überkompensierten » Gemischen durch Salz die Fällung hervorgerufen wird. Wir sehen also bei einer Mischung von zwei Kolloiden das Salz gleichzeitig fördernde und hemmende Wirkung entfalten* » (l. c. S. 76).

Da bei unseren Untersuchungen über die Präzipitation das Verhalten des Salzgehaltes, der Temperatur etc. immer dasselbe

[1] Es handelte sich hier um die Fällung von dialysiertem (also salzfreiem) Serum, Eiereiweiss etc. durch anorganische, elektronegative wie elektropositive Kolloide, wie Platin-, Silber-, Eisenhydroxyd, Kieselsäure, Molybdänsäure, Arsen- und Antimonsulfid.

blieb (vgl. S. 121—122), so kommen hier bloss die Mischungsverhältnisse der beiden Reaktionssubstanzen in Betracht. Es dürfte also von Wichtigkeit und Interesse sein, zu eruieren, ob unsere obenerwähnten Versuchsergebnisse über die Präzipitation vom Standpunkte der Kolloidtheorie aus erklärt werden können, damit die Identität der spezifischen (immunisatorischen) Präzipitation mit der kolloidalen Fällungserscheinung gerechtfertigt werde. In erster Linie kämen folgende vier Hauptpunkte in Betracht:

1. **Das Verhalten der elektrischen Ladung der Präzipitinogenmoleküle in nativen und gekochten Kulturfiltraten.** Bei der Agglutination werden die Bakterien (Antigene) als elektronegative, die Antikörpermoleküle in den Antiseren als elektropositive Teilchen betrachtet. Ueber die elektrische Polalisierung der Präzipitinogenmoleküle scheint noch nichts bekannt geworden zu sein.

2. **Die Bindungsverhältnisse zwischen zwei kolloidalen Lösungen bei der Niederschlagsbildung.** Darüber ist nur bekannt, dass zu wenig resp. zu viel Zusatz einer der beiden Reaktionssubstanzen (Kolloidlösungen) die Niederschlagsbildung hemmt. Unsere Befunde beim Bindungsmodus erster Ordnung stimmen im grossen Ganzen mit der obigen Feststellung überein (vgl. Fig. 6, S. 106).

Dagegen haben wir beim Bindungsmodus zweiter Ordnung einen anderen Bindungstypus ermittelt und zwar die Tendenz der unendlichen Zunahme der Präzipitatmenge (Fig. 7, S. 109). Es dürfte somit von grosser Wichtigkeit sein, dass die Fällungserscheinungen, die bei Vermischung von zwei Kolloidlösungen zu Tage treten, unter Berücksichtigung verschiedener Bindungsverhältnisse systematisch erörtert werden. Erst dann können die beiden Phänomene — die spezifische Präzipitation einerseits und die gegenseitige Fällung von Kolloiden andererseits — miteinander verglichen werden.

NB. Wir liessen die Frage, ob eine sehr grosse Antiserumdosis die Präzipitation spezifisch hemmt oder nicht, offen stehen (vgl. S. 120), weil in einem solchen Falle die Befunde der spezifischen Präzipitation durch die kolloidale Hemmungserscheinung getrübt werden könnten. Im Gegensatze zu dem gewöhnlichen Verhalten, wobei ein Ueberschuss an einer der Kolloidlösungen die Fällungserscheinung hemmt, gaben FRIEDEMANN u. FRIEDENTHAL doch zu, dass « *bei Ueberschuss des präzipitierenden Serums nie eine Hemmung der Reaktion eintreten kann* » (siehe unten). Auch MICHAELIS (1903) hatte beim Bindungsmodus 2. Ordnung konstatiert, dass der Ueberschuss des

Präzipitins eine hemmende Wirkung auf die Präzipitatbildung, wie dies im Ueberschuss des Präzipitinogens beim Bindungsmodus 1. Ordnung der Fall ist, nicht ausübte (vergl. MICHAELIS 1905, l. c. S. 425). Ebenfalls ist aus der graphischen Darstellung von SCHUR (1904) über den Bindungsmodus 2. Ordnung ersichtlich, dass Ueberschuss des Antikörpers keine Abnahme, sondern eher eine Zunahme der Präzipitatmenge bedingt (l. c. S. 631). Dies scheint also eines der wichtigen Argumente zu sein, um die spezifische Präzipitation von gewöhnlichen kolloidalen Fällungen zu unterscheiden.

3. **Der Vergleich des spezifischen Präzipitats mit dem durch gegenseitige Fällung von Kolloiden entstandenen Niederschlag.** Im Abschnitte VI (I. Teil) haben wir die Ergebnisse der Untersuchungen über das Wesen der Präzipitate mitgeteilt (S. 71—84) und zwar das Verhalten des Präzipitats zu homologem Antigen resp. Antikörper und die Abspaltung der Antigene aus den Präzipitaten. Die gleichsinnigen Untersuchungen mit den Niederschlägen, die bei der gegenseitigen Fällung von Kolloiden entstehen, würden zum Vergleich der spezifischen Präzipitation mit der kolloidalen Fällung viel Klarheit beibringen.

4. **Die Spezifizität der Reaktion.** Bei der spezifischen Präzipitation handelt es sich um die Spezifizität, welche durch die Art- resp. Gattungseigenschaft (Gruppenreaktion) der antigenen Substanzen determiniert wird. Diese Spezifizität fehlt jedoch gänzlich bei den kolloidalen Fällungen. Demzufolge schrieb ARRHENIUS, dass «*die Kolloid-Theorie von geringem Nutzen*» ist (vgl. S. 138). Ueber diese Frage sprachen sich jedoch FRIEDEMANN u. FRIEDENTHAL (1906) folgendermassen aus:

«*LANDSTEINER u. JAGIČ glauben, dass die Spezifizität auf Abstufungen des basischen oder sauren Charakters amphoterer Colloide zurückgeführt werden kann. Es will uns scheinen, dass nach unseren Versuchen das Problem der Spezifizität bei den Fällungsreaktionen vielleicht etwas anders gefasst werden müsste. Handelt es sich nämlich bei den Immunstoffen wirklich zum Teil um elektrisch differente Körper, so liegt das Auffallende eigentlich nicht darin, dass die spezifischen Antikörper ihre homologen Eiweisskörper fällen, sondern es muss vielmehr erklärt werden, warum sie gemäss ihrer elektrischen Natur nicht alle Eiweisskörper fällen, ja warum sie überhaupt im Serum existenzfähig sind. Es hat darnach den Anschein, als ob die Präzipitine gewisse Bestandteile enthalten,*

welche ihren elektrischen Charakter verdecken, und es wäre wohl denkbar, dass die spezifischen Beziehungen gerade zwischen diesen hemmenden Stoffen und den Antigenen bestehen .... Demnach wäre nur die Beseitigung dieser hemmenden Stoffe ein spezifischer Vorgang, dem dann eine unspezifische Fällung zwischen zwei Colloiden, welche natürlich nach den allgemeinen für die colloidalen Substanzen gültigen Gesetzen verlaufen muss, folgt. Wir neigen daher der Ansicht zu, dass die in den Präzipitinen enthaltenen kernstoffhaltigen Körper mit den Eiweisskörpern des eigenen Serums eine Fällung eingehen, nachdem die hemmenden Faktoren durch die Einwirkung der präzipitablen Substanz beseitigt worden sind. Diese Auffassung würde es verständlich machen, warum bei Ueberschuss des präzipitierenden Serums nie eine Hemmung der Reaktion eintreten kann, da ja bei allen Verdünnungen fällende und fällbare Substanz in demselben Verhältnis stehen» (l. c. S. 83—84).

Gemäss dieser Auffassung ist der präzipitatorische Vorgang selbst kein spezifischer. Somit ist das Präzipitat nach diesen Autoren nichts anderes als z. B. durch Histonchloridlösung gefälltes Serumeiweiss (vergleiche S. 132).

Bevor wir die Richtigkeit dieser Ansicht diskutieren, müsste der Parallelismus der spezifischen Präzipitation mit der kolloidalen Fällung inbezug auf die sub 2 und 3 erwähnten Verhalten noch genauer ermittelt werden als bis anhin. Wir müssen also noch abwarten.

4. Ueber die erhitzten Antikörper.

a) Erhitzte Lysine («Lysinoide») — Lytische Ambozeptoren. — «Komplementoide».

Dass die lytischen Antikörper — die sogenannten Ambozeptoren — trotz der Erhitzung auf 55° C während ½ Stunde qualitativ und quantitativ intakt bleiben, ist wohl bekannt. Die durch BAIL und seine Mitarbeiter, MORGENROTH etc., von mit Antikörpern beladenen Zellen abgespaltenen lytischen Ambozeptoren sind ja nach ihrer Darstellungsmethoden bekanntlich auf 40°—48° C erhitzt worden (vgl. S. 86—89). Man kennt also keine «Lysinoide» im Sinne der «Toxoide» EHRLICH's; denn die Ambozeptoren (= erhitzte Lysine = Lysinoide) wirken durch Komplementzusatz lytisch, während z. B. die Toxoide unter gleichen Umstän-

den nicht toxisch werden. Die lytischen Antikörper besitzen nach EHRLICH überhaupt keine ergophoren (toxophoren) Gruppen.

Nun behaupten EHRLICH und seine Mitarbeiter (MORGENROTH, SACHS) das Vorhandensein von «*Komplementoiden*», die in Analogie mit «*Toxoiden*» die ergophoren Gruppen verloren hätten, aber die haptophoren Gruppen beibehalten sollen. EHRLICH u. SACHS konnten nämlich keine Hämolyse nachweisen, wenn Meerschweinchenblutkörperchen zunächst mit inaktiviertem normalem Hundeserum eine Stunde lang bei 37° C digeriert waren, während dagegen die Vermischung von nicht vorbehandelten Meerschweinchenblutkörperchen mit inaktiviertem, normalem Hundeserum und normalem Meerschweinchenserum (als Komplement) die komplette Hämolyse ergab. Dieser Befund war nach den Autoren als «*die Folge einer Verstopfung der komplementophilen Ambozeptorengruppen des Hundeserums durch die im inaktiven Serum noch befindlichen Komplementoide aufzufassen*». Der gleiche Befund wurde auch bei Verwendung von inaktiviertem normalem Rinderserum verzeichnet. Diese Komplementoide sollen ferner nach den genannten Autoren durch Hefe absorbiert werden, sodass sich «*das derart vorbehandelte Hundeserum zur Erzeugung des Verstopfungsphänomens ungeeignet*» erwies.

Dagegen möchten wir bemerken, dass alle diese Versuche nicht mit spezifischen Antiseren, sondern bloss mit normalen Seren (normalem Hundeserum oder Ochsenserum) ausgeführt worden sind. Ihre Ergebnisse haben also mit spezifischen, immunisatorischen Serumreaktionen gar nichts zu tun, sind einfach eine der «*pseudoantitoxischen*» Erscheinungen im Sinne P. TH. MÜLLER's. In der Tat liessen sich in immunisatorisch erzeugten, spezifisch-hämolytischen Antiseren nach der Inaktivierung bisher nie Komplementoide nachweisen, es konnte also auch nie eine Verstopfung der komplementophilen Gruppe des Ambozeptors festgestellt werden.

Andererseits sind die Angaben von EHRLICH u. SACHS über die Komplementoide nicht einmal einheitlich. Nach ihnen sollen z. B. die Komplementoide gegenüber den Komplementen eine stärkere Bindungsfähigkeit besitzen, da sonst «*das Auftreten des Verstopfungsphänomens*» nicht denkbar ist. Dies scheint jedoch nicht immer der Fall zu sein, sondern es findet bei der Komplementoidbildung gewöhnlich eine Aviditätsverringerung statt, da

sonst die Komplementablenkungsversuche bei Verwendung von **inaktivierten Antiseren,** welche ja nach EHRLICH die Komplementoide enthalten, erfolglos verlaufen müssten. Die Autoren äusserten sich angesichts dieses evidenten Widerspruches folgendermassen: «*Im Gegensatze zum sonstigen Verhalten*[1] *müssen wir in dem beschriebenen Falle annehmen, dass die Affinität des Komplements durch die Komplementoidbildung keine sehr erhebliche Verminderung erfahren hat*».

Als eine andere Sonderbarkeit in ihren Untersuchungsergebnissen ist anzuführen, dass die Ambozeptoren eines inaktivierten normalen Ochsenserums bei 0° C sich nicht mit Meerschweinchenblutkörperchen verbunden hätten (l. c. S. 495). Darüber schreiben die Autoren folgendes: «*Dieses sonderbare Verhalten, dass der Ambozeptor allein gar nicht an die Zellen herantritt, sondern erst dann, wenn er mit dem Komplement verbunden ist, seine Wirkung zu entfalten vermag, ist wiederum für die Methodik der Hämolysinanalysen von besonderer Bedeutung.*» — Dagegen möchten wir bemerken, dass es eine feststehende Tatsache ist, dass sich Antikörper — seien sie Ambozeptor, Agglutinin, Präzipitin u. a. — auch bei 0° C und ohne das Vorhandensein des Komplements mit Begierde mit entsprechenden (gelösten resp. zelligen) Antigenen verbinden, was EHRLICH und seine Schule sonst überall nachgewiesen hatten.

Die Widersprüche und sonderbaren Verhalten, die in ihren Untersuchungsergebnissen enthalten sind, werden einfach dadurch erklärt, dass es sich bei diesen Untersuchungen nicht um immunisatorisch erzeugte, spezifische, lytische Antiseren, sondern um normale Seren — also pseudoantitoxische Erscheinungen handelte (vgl. die Fussnote auf S. 121).

NB. Die zum Nachweis der Komplementoide herangezogenen «*Antikomplemente*» (EHRLICH u. MORGENROTH 1901) sind nichts anderes als Antieiweisssera, die nicht nur die komplettierende, sondern auch die sämtlichen anderen Eigenschaften der betreffenden antigenen Eiweisskörper paralysieren oder äquilibrieren.[2]

---

[1] Nach EHRLICH besitzen die Toxoide (Prototoxoide), Agglutinoide etc. immer die erhöhte Affinität, dagegen nur die Komplementoide die verminderte.

[2] Die Angaben von EHRLICH u. MORGENROTH (1901) und MORESCHI (1905) über «*Autoantikomplement*» oder «*Antikomplement*» liefern keinen direkten Beweis für das Vorhandensein einer besonderen Substanz: Komple-

b) Erhitzte Agglutinine. — Agglutinoide (Proagglutinoide).[1]

JOOS (1903) beobachtete, dass das Agglutinin (sein α-Agglutinin bei der Erhitzung auf 60°—62° C (selbst 6 St. lang) gut erhalten, auf 65° C (1½—2 St.) etwas abgeschwächt wird, während die Präzipitine bei 60° C vernichtet werden sollen. Dagegen soll das β-Agglutinin bei 60°—62° C leicht modifiziert werden.

EISENBERG (1906) erhitzte Typhusserum 1:10 verdünnt auf 75° C während 1 Stunde, ohne Hemmungserscheinungen zu beobachten (l. c. Tab. 27, S. 365). Dagegen zeigte ein einige Monate altes, bei 72° C inaktiviertes Ruhrserum nur eine unbedeutende Verzögerung der Agglutination, während das bei 60° C inaktivierte eine deutliche Hemmung aufwies (l. c. S. 367, Tab. 31).[2]

Nach VAN LOGHEM (1907—08) wird «*die fällende Gruppe gar nicht durch hohe Temperatur (56° C während ½ Stunde) beeinflusst*» (l. c. S. 548). Ein ganz frisches Immunserum in stärkerer Konzentration agglutiniert überhaupt schwer oder es hemmt die Agglutination, während diese Hemmung beim auf 50°—55° C (½ St.) erhitzten Serum nicht zu konstatieren ist (R. VOLK u. WAEHLE, PFEIFFER u. FRIEDBERGER, LIPSTEIN, SCHELLER, VAN LOGHEM). Die Agglutinine, welche LANDSTEINER und seinen Mitarbeitern vorlagen, sind bekanntlich auf 48—55° C erhitzt gewesen (vgl. S. 85—86). Nach A. SCHÜTZE (1903) übte die einstündige Erhitzung der die Hefearten agglutinierenden Sera auf 60° C keinen schädigenden Einfluss auf den Eintritt und die Ausbildung der Agglutination aus. Nach MATTES (1912) wurden (sowohl frische, als auch 10 Minuten lang gekochte) Trypanosomen auch durch ein auf 60° C einige Stunden lang erhitztes Antiserum agglutiniert.

In allen oben zitierten Fällen kommen die «*Agglutinoide*» — d. h. die durch die Erhitzung derart denaturierten Agglutinine, dass sie trotz normaler oder erhöhter Bindung keine Agglutination

---

ments resp. Komplementoids, sondern weisen nach, dass 1. die antigene Eigenschaft der Seren durch die Erhitzung nicht verloren geht und dass 2 die Antieiweissseren unter anderem auch die Komplementwirkung paralysieren (vgl. II. Teil, XII. Abschnitt, 8. Diskussion)

[1] Agglutinoide, die durch stärkeres Bindungsvermögen als die Agglutinine ausgezeichnet sind (vgl. die Fussnote auf S. 187).

[2] Das weniger stark erhitzte Serum ergab also stärkere Hemmung, was anscheinend paradox ist. Vielleicht durch andere Mischungsverhältnisse bewirkt.

verursachen sollen — gar nicht in Betracht. Durch Erhitzung bis auf 55° C (1½ St.) verlieren die Agglutinine **nicht immer** ihre Eigenschaft, die Agglutination herbeizuführen. Auch konnten EISENBERG u. VOLK (1902) «*niemals ein vollständiges Ausbleiben*» der Agglutination bei erhitzten Agglutininen konstatieren.[1]

c) Erhitzte Präzipitine. — Antipräzipitine, Präzipitoide. — (Thermopräzipitine). — («Antitoxoide»).[2]

MYERS (1900) beobachtete, dass die Präzipitine gegen Eiereiweiss und Serumglobuline des Ochsen und des Schafes insofern ähnlich waren, als eine halbstündige Erhitzung auf 56° C keine merkliche schwächende Wirkung ausübte. Auf die Präzipitine gegen WITTE's Pepton übte die Erhitzung auf 56° C (½ St.) eine schädigende Wirkung aus, obgleich die Präzipitine nicht ganz zerstört wurden. Nach ihm nahm die präzipitierende Wirkung dieses erwähnten Serums durch die Hinzufügung normalen Kaninchenserums, welches an sich keine Präzipitation zeigte, merklich zu. Daher meinte er, dass es sich in diesem Falle um ein Präzipitoid handelte, welches sich mittels eines normalen Serums (des Komplements) reaktivieren liess. Eine solche Anschauung ist natürlich irrig (vergl. S. 188).

EISENBERG (1902) beobachtete, dass inaktiviertes Präzipitinserum die Präzipitation von Eiweiss durch aktives Serum hemmt (sein Antipräzipitin). MICHAELIS (1904) bestätigte auch diese Tatsache und bezeichnete die Hemmung der Präzipitation durch Zusatz von erhitztem Präzipitin als «*streng spezifisch*». Dadurch ist jedoch nicht bewiesen, dass die funktionellen Gruppen der Präzipitine nach der Seitenkettentheorie durch die Erhitzung verloren gingen. Die Annahme nach dieser Theorie, dass durch

---

[1] Dagegen hat VAN LOGHEM (1907) angegeben, dass «*durch die Erhitzung über 60° im Typhusimmunserum agglutinationshemmende Substanzen auftreten, welche zu lebenden Bazillen grosse Affinität besitzen, grösser als die Agglutinine*».

[2] Unter «Antitoxoiden» stellen wir uns Antitoxine nach der Seitenkettentheorie vor, welche per analogiam von Agglutinoiden, Präzipitoiden durch physikalisch-chemische Einflüsse ihre antitoxisch wirkende Gruppe verloren und dafür eine verstärkte Avidität der haptophoren Gruppe erhalten haben. Die »Antitoxoide» müssten somit, wenn es überhaupt solche gibt, die Toxine energischer binden als die Antitoxine, jedoch keine antitoxische Wirkung mehr entfalten.

die Inaktivierung ausschliesslich die funktionelle Gruppe zugrunde gegangen sei, während die haptophore bindend (verstopfend) wirke, ist immerhin nicht zwingend. Man könnte sich auch vorstellen, dass im Gegenteil die Präzipitine (Antikörper) durch die Erhitzung eine besondere präzipitationshemmende Funktion bekämen, d. h. dass sie ihre präzipitierende Gruppe verloren und dafür eine antipräzipitatorisch wirkende Seitenkette erhalten hätten. Jedenfalls würde die Unrichtigkeit einer solchen Annahme kaum beweisen lassen, ebensowenig die Richtigkeit der Annahme des Verlorengehens der funktionierenden Gruppe durch die Erhitzung.

Damals wurden die spezifischen Niederschläge — das Resultat der Präzipitation — von niemandem quantitativ bestimmt. Ebensowenig kannte man etwas von den Bindungstypen der Präzipitation. Nichtsdestoweniger beobachtete EISENBERG ganz richtig: « *Bei gleichbleibender Menge beider Sera entscheidet die Menge der präzipitablen Substanz* (des Antigens) *über den Hemmungseffekt; bei geringen Mengen kann Hemmung beobachtet werden, während sie bei höheren ausbleibt.* » Dadurch ist indirekt ausgedrückt, dass erhitzte Präzipitine (Präzipitoide, besser Thermopräzipitine, S. 174) ihre spezifische Niederschläge bildende Eigenschaft nicht eingebüsst haben, sondern so verändert sind, dass sie zur Präzipitation mehr Präzipitinogene erfordern, als die Nativpräzipitine (S. 165—174).

TCHISTOVITCH (1899) konstatierte bei seinem Antiaal-Kaninchenserum eine beträchtliche Herabsetzung der präzipitaterzeugenden Eigenschaft nach der Erhitzung desselben auf 58° C. Die sogenannten Autozytopräzipitine von CENTANNI (1907) haben durch Erhitzung auf 56° C während ½ Stunde wenig gelitten, während die Präzipitation in Folge der Erhitzung auf 60° C vollkommen ausblieb. FINZI (1913) fand, dass das Antiserum trotz der Erwärmung auf 55°—56° C während eines längeren und kürzeren Zeitverlaufes immer eine deutliche Präzipitation zeigte.

Ueber die Präzipitation mit gegen bakterielle Substanzen gerichteten Antiseren beobachteten KRAUS u. PIRQUET (1902) folgendes: « *Ein bei 58° C inaktiviertes Typhus- bezw. Choleraserum wurde mit einem keimfreien Filtrate entsprechender Kulturen vermengt. Nach 48 Stunden entsteht kein Niederschlag, der sonst mit aktivem Nativantiserum deutlich zu Tage tritt. Zusatz von aktivem Immunserum zu diesem Gemisch gab auch nach 18 Stun-*

den keine Präzipitation, welche erst durch Zusatz von einer grossen Dosis des Filtrates auftrat.» Daraus schlossen sie nach der Seitenkettentheorie, dass das inaktivierte Antiserum seine fällenden Gruppen bei 60 ° C einbüsste [1], während die bindenden erhalten blieben. Dagegen hatte PICK gefunden, dass das auf 58 ° bis 60 ° C ½ bis ¾ Stunde lang erhitzte Typhusserum die Eigenschaft, mit seinem Koagulin K. u. A. Präzipitat zu erzeugen, nicht verlor.

KRAUS u. PIRQUET haben jedoch die Bildung der Niederschläge erst dann gesehen, wenn eine grössere Menge des Kulturfiltrates zum Gemisch von aktiven und inaktiviertem Antiserum gesetzt wurde. Diese Tatsache wurde aber von den genannten Autoren derart gedeutet, dass der Ueberschuss des Filtrates, welcher nicht mehr vom inaktivierten Immunserum gebunden wird, vom aktivem Antiserum als Präzipitat gefällt wurde.

Nach unseren oben erwähnten Ergebnissen der Versuche muss eine derartige Auffassung ganz aufgegeben werden; denn es stellte sich heraus, dass ein durch Erhitzung (auf 60° C ½ Stunde) inaktiviertes Antiserum (Präzipitin) auch die Fähigkeit besitzt, in einem geeigneten Mischungsverhältnisse der Reaktionssubstanzen spezifische Präzipitate zu geben. [Uebrigens ist die Ansicht nicht mehr haltbar, dass die Präzipitation eine solche serologische Erscheinung sei, wobei die antigenen Substanzen durch die Antikörper (die Präzipitine) als Niederschläge gefällt werden.]

Das von den Autoren so genannte «*paradoxe Verhalten*», bei dem das Präzipitoid mit einer geringeren Menge Antigen einen stärker hemmenden Einfluss ausübte als mit einer grösseren Antigenmenge (l. c. S. 71—72) [2], beweist nichts anderes, als dass: 1. das Präzipitoid (60 °-Serum) nicht die Eigenschaft, Präzipitat zu bilden, verloren hat und dass: 2. das Präzipitoid, also das

[1] Man könnte sich nach der Seitenkettentheorie den Vorgang wie schon erwähnt auch folgendermassen vorstellen: Das Antiserum hat durch die Erhitzung nicht nur die fällende Gruppe verloren, sondern auch eine hemmende Gruppe erhalten.

[2] Paradox wurde das Verhalten von den Autoren darum genannt, weil beim Nativpräzipitin umgekehrt bei so grossen Antigendosen gewöhnlich Hemmung (IV. Phase) eintritt.

Thermopräzipitin, wegen der Aviditätsverringerung zur Präzipitation mehr Präzipitinogene erfordert, als das Präzipitin. Hätten die Autoren zu einem bestimmten Quantum inaktivierten Antiserums die Präzipitinogene in steigenden Mengen gesetzt, so hätten sie gefunden, dass es gewisse Mischungsverhältnisse beider Reagentien gibt, bei welchen die Mengen der Niederschläge die typischen Bindungstypen erweisen (vgl. unsere Versuche, Fig. 16—21).

PORGES (1906) hat den Versuch von KRAUS u. PIRQUET in Bezug auf die Agglutination mit Mastixsuspension nachgeahmt: 1 ccm Suspension + 1 ccm erhitzten Serums = keine Ausflockung + 1 ccm unerhitzten Serums = keine Ausflockung; + 4 ccm Mastixsuspension = vollständige Ausflockung. Zur Erklärung dieser Tatsache hat der Autor angenommen, dass « *die Agglutination an ein Optimum der Konzentration gebunden ist, das oft erst nach Verdünnung der ausflockenden Kräfte in Erscheinung tritt.* » Dabei hat der Autor nichts über die veränderten Eigenschaften erhitzter Antikörper (der Thermopräzipitine) bemerkt.

Die « *spezifisch hemmende Eigenschaft* » der inaktivierten Präzipitine (P. TH. MÜLLER, EISENBERG, KRAUS-PIRQUET, MICHAELIS, LEERS, W. A. SCHMIDT etc.) ist auf die durch Erhitzung sowohl qualitativ, als auch quantitativ veränderten Eigenschaften der Präzipitine zurückzuführen, was in unseren Versuchen genügend klar auseinandergesetzt wurde (S. 165—174). Auch WELSH-CHAPMAN (1911) beobachteten, dass das Gemisch von Antigen, erhitztem und unerhitztem Serum, welches an sich keine Präzipitatbildung aufwies, durch eine grössere Dosis von nativem Antiserum zur Präzipitation veranlasst werden kann. Im Gegensatz zu den Beobachtungen von KRAUS u. PIRQUET wurde gezeigt, dass das Ausbleiben der Präzipitation im ersten Gemisch nicht darauf zurückzuführen ist, dass das Antigen vom erhitzten Präzipitin (dem Präzipitoid) besetzt war, sondern dass das erste Gemisch zur Präzipitation noch mehr Antikörper oder noch mehr Antigen erfordert, d. h. dass das Mischungsverhältnis beim ersten Gemisch zur Präzipitation nicht geeignet war.

Die « Präzipitoide » dokumentieren daher, ebensowenig wie die « Agglutinoide », nicht etwa Antikörper, welche **nur** bindende Gruppen aufweisen, während ihnen die **funktionierenden** verloren gingen. Die bisherigen Angaben der Autoren über die totale

Hemmung der Präzipitation bei erhitzten (bis 60° C, ½ Stunde) Präzipitinen sind eher der ungenügenden Berücksichtigung der Bindungsverhältnisse der Reaktionssubstanzen zuzuschreiben, als der Vernichtung der supponierten funktionierenden Gruppen der Antikörper nach der Seitenkettentheorie.[1]

NICOLLE u. JOUAN (1900) haben Tetanusantiserum mit Harnstoff enthaltendem Wasser verdünnt und 5—25 Minuten im kochenden Wasser erhitzt, wobei sich eine ziemlich beträchtliche Koktostabilität der Antikörper herausstellte.

Die Frage, ob durch Erhitzung der Antikörper, wie EHRLICH, EISENBERG, KRAUS u. PIRQUET etc. annehmen, eine Steigerung ihres Bindungsvermögens eintrete, ist noch nicht mit Sicherheit beantwortet worden.[2] Wenn dies wirklich der Fall wäre, so müssten «erhitzte Immunsera», die vielleicht «Lysinoide», «Agglutinoide», «Präzipitoide», «Antitoxoide» etc. enthalten können, zu therapeutischen Zwecken geeigneter sein, als die nativen Antisera, insofern es dabei auf erhöhte Bindungsfähigkeit gegenüber antigenen Substanzen ankommt. SPRUNK (1898) konstatierte statistisch, dass «*le sérum antidiphtérique chauffé* (20 Min., 59° C) *n'est pas moins curateur que le sérum non chauffé*».

Nach OTTO u. SACHS (1906) scheinen Toxin-Antitoxinverbindungen bei Verwendung von alten Seren (also «Antitoxoiden») festere und somit weniger dissoziierbare zu sein als bei frischen Antitoxinen (l. c. S. 26—27).

Bemerkenswert ist der Bericht von MOLL (1904), «*dass durch Erwärmen des Serums auf jene Temperaturen, bei welchen die bekannten Veränderungen an den Immunkörpern oder -kräften derselben (Inaktivierung) vor sich gehen, auch solche an den Ei-*

[1] Wenn nur das Mischungsverhältnis sich dazu eignet, dann tritt die präzipitatorische Reaktion ein. So hat z. B. MICHAELIS (1902) bei Verwendung grösserer Dosen inaktivierten (½ Std. auf 68° C erhitzten) Antiserums eine deutliche Präzipitatzunahme festgestellt (l. c. S. 458—559). Die durch Erhitzung verloren gegangene ergophore Gruppe des Präzipitins (Antikörpers) lässt sich somit nach der Seitenkettentheorie durch ein geeignetes Mischungsverhältnis regenerieren.

[2] Dagegen haben EHRLICH u. MORGENROTH angenommen, dass «*die haptophore Gruppe des Komplements bei der Umwandlung in Komplementoid eine Verminderung ihrer Affinität erfährt*» (Gesammelte Arbeiten zur Immunitätsforschung, S. 127).

weisskörpern, und zwar Umwandlungen der schwerer in die leichter fällbaren (der Albumine in Globuline) statthaben». Nach JOACHIM, ATKINSON (zitiert nach MOLL) scheint mit der Antikörperauslösung «*ein gesetzmässiges Phänomen der Globulinvermehrung bei gleichbleibendem Eiweissgehalt des Serums*» Hand in Hand zu gehen. Demzufolge scheint es auch möglich zu sein, dass die bindende Eigenschaft der Antiseren durch ihre Inaktivierung eine gewisse Steigerung (Anreicherung) erfährt, wobei es sich nicht um die Erhöhung der bindenden Kraft des einzelnen Antikörpermoleküls, sondern die Vermehrung der Antikörpermoleküle an ihrer Zahl handeln würde. Ebenfalls kann es unter Umständen vorkommen, dass präzipitierende Antikörper nach der Inaktivierung trotz abgeschwächter Avidität leichter fällbar werden und somit gegenüber den nicht erhitzten grössere Präzipitatmengen ergeben. Die Abklärung solcher Fragen ist künftigen Untersuchungen vorbehalten.

NB. Die Mitteilungen von FROUIN (1908) über die Hitzebeständigkeit der Hämolysine und Antitoxine sind sehr merkwürdig. Nach ihm können sowohl Hämolysine als auch Antitoxine (Antikörper) aus koagulierten Massen von Antiseren, welche durch 5 Min. dauernde Erhitzung derselben auf 80°—90° C, sowie durch Azeton- oder Alkoholzusatz entstehen, mittels Kochsalzlösung innerhalb 24 Stunden extrahiert werden. Die extrahierte Hämolysinlösung konnte nach seiner Angabe noch 10 Minuten lang auf 100° erhitzt werden, ohne dass die hämolytische Eigenschaft verloren ging. Ferner soll dieser Autor bei dem oben erwähnten Extrakte des Hämolysins die «*séparation de l'alexine et de la sensibilisatrice par filtration sur sac de collodion*» durchgeführt haben, wobei das Alexin im Sack zurückgehalten wird, während «*la sensibilisatrice seule traverse la paroi de collodion*». In einem solchen Falle käme man zu dem Schlusse, dass das Alexin bei der Erhitzung auf 80°—90° C während 5 Minuten nicht zerstört wurde. Das erinnert an das thermostabile Komplement EHRLICH's (vergl. S. 98). Bezüglich der Antitoxine berichtet er folgendes: «*De même lorsqu'on coagule un sérum antitoxique, du sérum antitétanique par exemple, par divers agents tels que la chaleur, l'alcool, l'acétone, on ne detruit pas l'antitoxine*» (l. c. S. 592). Bei solchen Befunden handelt es sich sehr wahrscheinlich um pseudoantitoxische Erscheinungen. Sonst müsste man im Gegensatze zu dem gewöhnlichen Verhalten den Schluss ziehen, dass Antikörper, sowohl Hämolysine als auch Antitoxine, in einem hohon Masse thermostabil sind.

5. Ueber erhitzte bezw. gekochte Antigene.

Dass Eiweisskörper nicht bakterieller oder bakterieller Natur in getrocknetem Zustande hochgradig erhitzt (2 bis 3 Stunden

auf 120° C oder 1/2 Stunde auf 150° C) werden können, ohne ihre spezifischen Eigenschaften einzubüssen, ist schon bekannt (LÖFFLER, W. A. SCHMIDT, FERRAI[1], BUCHNER, JACOBY etc.). Bei unseren Untersuchungen nun handelt es sich lediglich um die Einwirkung feuchter Hitze, nämlich der Siedetemperatur des Wassers auf in Bouillon oder physiologischer Kochsalzlösung gelöste Substanzen.

Bekanntlich besitzen die antigenen Substanzen vor allem zwei Eigenschaften: 1. sie erzeugen in einem geeigneten Organismus antagonistische Substanzen, die Antikörper, und 2. sowohl in vivo, als auch in vitro verbinden sie sich mit den Antikörpern und verursachen dabei je nach Bedingungen die bekannten serologischen Phänomene, wie Hämolyse, Agglutination, Präzipitation etc.

Die erhitzten oder gekochten Antigene müssen daher von diesen zwei Gesichtspunkten aus betrachtet werden. Es muss besonders darauf hingewiesen werden, dass wir zwischen der in vitro nachweisbaren bindenden und der Antikörper auslösenden Fähigkeit vorläufig keinen Zusammenhang suchen, sondern die beiden Eigenschaften bloss als solche in Betracht ziehen wollen.

a) Erhitzte Toxine. — Toxoide. — («Prototoxoide»).[2]

Die Toxizität der Toxine, welche nach der tötlichen Wirkung auf die Versuchstiere beurteilt wird, verhält sich gegenüber der Erhitzung ziemlich verschieden. BRIEGER u. FRAENKEL (1890) sagten darüber folgendes: «*In den Kulturflüssigkeiten finden sich die toxischen und die Impfschutz verleihenden Stoffe nebeneinander vor. Der erstere wird durch Temperaturen von 55—60° seiner spezifischen Kraft beraubt, der letztere verträgt erheblich höhere Hitzegrade*» (l. c. S. 1133).

Nach KITASATO (1891) bleiben Mäuse, denen 20 Minuten lang auf 60° C erhitztes Tetanusgift einverleibt war, noch nach zwei Wochen gesund, Mäuse, welche mittels erhitzter Tetanusgifte (55°—100° C) vorbehandelt und dann mit Tetanusbazillen infiziert waren, starben alle an Tetanusinfektion, ebenso wie die Kontrolltiere. Nach CALMETTE (1897) ist die Toxizität einiger Schlangengifte, wie die des Cobragiftes, trotz 1-stündiger Erhitzung

[1] Zitiert nach V. HECHT (1913).

[2] Toxoide, die durch stärkeres Bindungsvermögen als die Toxine sich auszeichnen. (Gesam. Arbeiten zur Immunitätsforschung, S. 697).

auf 100 ° C noch erhalten. Durch erhitzte Schlangengifte konnte er Tiere immunisieren. Dass manche Toxine unter anderem auch durch Erhitzung von ihren neutralen Verbindungen abgespalten werden können, wurde oben erwähnt (WASSERMANN, FRIEDBERGER u. WILLAUEN etc., vgl. S. 90—91.)

Nach DE CHRISTMAS (1900) erzeugen Gonokokkengifte nach 15-minutiger Erhitzung auf 80 ° C gar keine Symptome der Intoxikation. MARKL (1901) konstatierte, dass seine «Pesttoxine» durch Einwirkung von höheren Temperaturen derart beeinflusst wurden, dass sie selbst in grossen Dosen die sonst sehr empfindlichen weissen Mäuse nicht mehr zu vergiften vermochten, während sie jedoch gegenüber Ratten, Kaninchen und Meerschweinchen wirksam bleiben. Mit erhitzten Filtraten hat er sowohl antitoxisches, als auch antiinfektiöses Serum gewonnen (l. c. S. 432—433). Dabei wurde auch konstatiert, dass die erhitzten Filtrate für die «*Grundimmunität*» in höheren Dosen gebraucht werden müssen als die unerhitzten.

PFEIFFER (1892) schrieb über seine durch Siedehitze extrahierten «*sekundären Giftkörper*» der Cholerabazillen folgendes: «*Wenn man nämlich die METCHNIKOFF-Bouillonkulturen erst kocht und dann durch das CHAMBERLAND'sche Filter schickt, so erhält man sehr viel wirksamere Filtrate, deren toxische Eigenschaften sehr nahe heranreichen an die der gekochten unfiltrierten Bouillonkulturen*» (l. c. S. 395—396). Nach diesem Autor ist die durch Kochen sterilisierte Kultur mindestens doppelt so giftig, wie das keimfreie Filtrat der unerhitzten Bouillonkultur. Dieselbe Tatsache wurde später auch von anderen Autoren konstatiert (RANSOM 1895, METSCHNIKOFF, ROUX u. TAURELLI-SALIMBENI 1896, HOROWITZ, FUKUHARA-ANDO 1913 etc.).

Nach A. WASSERMANN (1896) wirken die Gifte von B. Pyocyaneus selbst nach Erhitzung auf 100 ° C während 5 Minuten noch tötlich. Mittels der gekochten Giftlösungen wurden die Tiere sowohl gegen die Intoxikation, als auch gegen die Infektion geschützt.

Dass selbst die durch Erhitzung ihrer Toxizität beraubten Toxine (Toxoide) trotz Abwesenheit der typischen Giftigkeit doch noch in genügendem Masse die Fähigkeit beibehalten, in vivo die Antagonisten herbeizuführen, ist wohl bekannt (BRIEGER u.

FRAENKEL, BEHRING, EHRLICH, MORGENROTH, EISENBERG, MYERS, MADSEN, BULLOCH u. HUNTER, NEISSER u. WECHSBERG etc.) Ueber diesen Punkt äusserten sich BRIEGER u. FRAENKEL im Jahre 1890 folgendermassen: «*Je mehr der toxische Stoff nun vernichtet wird, um so reiner und freier kann die Tätigkeit der immunisierenden Substanz zum Ausdruck kommen und damit den Impfstoff herstellen*» (l. c. S. 1135).

Die Immunisierungsversuche, welche nach EISENBERG u. VOLK (1902) im staatlichen serologischen Institute in Wien am Pferd «Zerline» mit inaktiviertem Diphteriegift (Toxoid) angestellt wurden, ergaben im Serum desselben identische Antitoxinwerte wie bei Injektion entsprechender Mengen unveränderten Giftes (l. c. S. 173).

In seinem Sammelreferat über die Seitenkettentheorie schrieb ASCHOFF (1902) folgendes: «*Auf die immunisierende Wirkung solcher Toxoide sind wohl die Erfolge der mit elektrischen Strömen behandelten Giftmischungen, die man als künstliche Heilsera bezeichnete, zurückzuführen (SMIRNOW, KRÜGER, D'ARSONVAL u. CHARRIN, MARMIER)*» (l. c. S. 82).

Nach LOEWENSTEIN (1909, 1912) besitzt das durch die Behandlung mittels einer $^1/_4$ Ampère Nernstlampe oder Formalin oder Erhitzung entgiftete Tetanustoxin noch die Fähigkeit: a) Antitoxin zu erzeugen, b) Immunität gegen Toxin und Kulturbouillon zu verleihen und c) Antitoxin zu binden.

Nach alledem ist die Toxizität mancher Toxine bakterieller Natur sehr thermostabil. Falls sie durch Erhitzung abgeschwächt oder sonstwie modifiziert wird oder total verloren geht, so behalten doch solche bakterielle Substanzen einerseits die in vivo nachweisbare immunisatorische Eigenschaft als Immunogene und andererseits die in vitro konstatierbare spezifische Affinität als Präzipitinogene bei.[1]

---

[1] HECHT (1913) erhitzte die Extrakte der Muskeln an Impfrotlauf verendeter Tiere im Trockenschrank und fand, dass «*ein stündiges Erhitzen bei 200° als Grenze der Thermoresistenz bei Präzipitinogenen*» anzusehen ist. Dieser Befund lässt sich nicht mit demjenigen unserer Untersuchungen vergleichen, weil es bei uns um die feuchte Erhitzung (Koktion im siedenden Wasserbade) handelt.

b) Erhitzte Agglutinogene.

Nach NICOLLE bleibt die Agglutinabilität bei auf 65° C erhitzten Bakterien ganz intakt. Nach EISENBERG u. VOLK (1902) sind die auf 100° C oder noch höher erhitzten Bakterien fast ebenso fähig, sich mit den Antikörpern zu verbinden, wie die unerhitzten. Nach ihnen leidet die Agglutinabilität der Choleravibrionen bei der Erhitzung derselben auf 165°—170° C (1/2 St.) sehr wenig. «*Es gelingt überhaupt nicht,*» schreibt WEIL (1904), «*die Bakterienleiber unfähig zu machen, das Agglutinin zu absorbieren.*» Nach R. SCHELLER (1904) sollen die auf 100° C erhitzten Typhusbazillen sogar eine grössere Agglutininmenge absorbieren, als die unerhitzten.

Nach MOXTER bleibt bei 2 Stunden lang auf 58° C erhitzten Spermatozoen die Agglutinabilität unverändert.

NEUFELD (1902) erkannte mit früheren Autoren, wie EISENBERG-VOLK, WIDAL-SICARD, VAN DE VELDE etc., die schwächere Agglutinabilität der stark (über 60° C) erhitzten Typhusbazillen gegenüber der unerhitzten. Ganz anders war es bei Pneumokokken. Derselbe Autor hat Pneumokokken «*bis zu 3 Stunden im Dampftopf gekocht, ohne dass ihre Agglutinations- und Quellungsfähigkeit eine deutliche Verminderung erfahren hätte.*»

JOOS (1903) unterscheidet α- und β-Agglutinogene, je nach ihrer Stabilität gegen die 1/2—1 Stunde lang fortdauernde Temperatureinwirkung von 60°—62° C, welches Kriterium KRAUS u. JOACHIM auch für die Präzipitinogene der Typhusbazillen gelten liessen.

Merkwürdig ist die Angabe von EISENBERG (1906), dass die Agglutination bei den auf 65°—70° C erhitzten Agarkulturaufschwemmungen von B. typhi ausblieb, um dann bei den auf 100° C (1/2 Std.) erhitzten wieder deutlich aufzutreten (l. c. S. 830—831, Tab. 87). Dass die durch schwächere Erhitzung (65° C) einmal inagglutinabel gemachten Bakterien durch eine noch stärkere Erhitzung (100°—145° C) ihre Agglutinabilität wiedergewinnen, wurde auch von DREYER u. JEX-BLAKE,[1] PORGES u. VAN LOGHEM bestätigt.

NB. Die von LANDSTEINER-JAGIČ etc. festgestellte Tatsache, dass bei Bakterien-Agglutininverbindungen in einem agglutininfreien Medium, besonders bei höheren Temperaturen (50° C) ein Teil der gebundenen Antikörper

[1] Zitiert nach EISENBERG 1906, l. c. S. 829.

wieder in Freiheit gesetzt wird, ist nicht auf durch die Erhitzung bedingte Abschwächung der Absorptionsfähigkeit der Bakterien zurückzuführen, sondern hauptsächlich auf die im indifferenten Medium bei hoher Temperatur eintretende partielle Reversibilität (Dissoziation) der Antigen-Antikörperbindungen.

Nach KRAUS u. JOACHIM sollen die mit auf 60° C erhitzten Bakterien gewonnenen Antiseren in der Regel höhere Agglutinationswerte besitzen als solche, die mit normalen Bakterien hergestellt wurden. Nach JOOS wirkt ein durch 60°-Bakterien ausgelöstes Antiserum sowohl auf erhitzte, als auch auf frische Bakterien agglutinierend.

PORGES (1905) fand dagegen bei einem durch lebende Bakterien gewonnenen Antiserum einen höheren Agglutinationstiter für lebende Bakterien (1 : 2000), als für 100°-Bakterien (1 : 50). Demgegenüber hatten OBERMAYER u. PICK durch eine einmalige Injektion von gekochten Bakterien ein Serum bekommen, das frische Bakterien stark agglutinierte. RODELLA (1900) konstatierte ebenfalls, dass auf 100° C erhitzte Kulturen Agglutinin auszulösen imstande sind. Nach SCHELLER erzielt man durch die auf 60° C erhitzten Typhusbazillen den besten immunisatorischen Effekt bezüglich der Agglutination.

Aus dem oben Zitierten geht zur Genüge hervor, dass erhitzte Bakterien in ziemlich hohem Grade befähigt sind, sich in vitro mit Agglutininen zu verbinden und in vivo Antikörper auszulösen. Auch die Agglutinabilität erhitzter Bakterien ist meist in einem hohen Masse enthalten.

NB. Hier sei noch bemerkt, dass die Erzeugung von Agglutininen durch erhitzte gelöste Bakteriensubstanzen ebensogut gelingt, wie durch erhitzte Bakterienleiber (KRAUS-JOACHIM u. a. m.)

c) Erhitzte Lysinogene. — Erhitzte Antigene, welche bakterizide Immunkörper auslösen.

Es war bekannt, dass auf 54° resp. 60° erhitzte Erythrozyten spezifische Serumhämolysine binden (SACHS 1902). Durch MUIR-FERGUSON, (1906), LIEBERMANN (1908) u. a. wurde ferner festgestellt, dass eine Stunde oder noch länger auf 100° C erhitzte Erythrozyten resp. Blutkörperchenstromata noch die Fähigkeit besitzen, sich mit hämolytischen Immunkörpern zu verbinden.

LANDSTEINER u. PRAŠEK (1912) haben festgestellt, dass Schweineblutkörperchenstromata nach mehrstündiger Abkochung

noch Agglutinine des normalen Hühnerserums absorbierten. Durch gekochte Stromata konnten sie auch (unspezifische) Pflanzenagglutinine, wie die aus Abrin, Crotin etc., binden. Dadurch werden auch ferner Serumlysine und Lysin der Crotonsamen gebunden.

DOERR u. PICK (1913) haben nachgewiesen, dass gekochte Hammelerythrozyten noch fähig sind, hämolytische Ambozeptoren zu binden. MUIR (1909) stellte im Gegensatz zu den Angaben von BANG u. FORSSMAN fest, dass 40 Minuten lang auf 100° C erhitzte Blutkörperchen hämolytische Immunkörper spezifisch absorbieren.

Was den immunisatorischen Effekt erhitzter Blutzellen anbelangt, so konnte DUBOIS (1902) mittels der auf 115° C erhitzten Blutkörperchen nur Agglutinine, jedoch keine Lysine bekommen. Dagegen erzielten BANG u. FORSSMAN (1906) durch 2 Minuten lang gekochte Stromata Hämolysinbildung im Tierkörper. Auch DOERR u. PICK (1913) behandelten Kaninchen (Nr. 810) mit zwei Stunden lang in grösseren Mengen physiologischer Kochsalzlösung gekochten und dann abzentrifugierten Hammelerythrozyten und erhielten gegen Hammelerythrozyten gerichteten hämolytischen Ambozeptor vom Titer 0.00008.

Die Kokto-Antisera waren ebenso giftig gegen Meerschweinchen, wie die durch native Hammelerythrozyten gewonnenen (l. c. S. 278). SACHS u. NATHAN (1913) kamen zu denselben Ergebnissen (l. c. S. 239).[1]

Dass auf 100° C erhitzte Aufschwemmungen von Choleravibrionen noch sehr gut zur Antikörperproduktion geeignet sind, ist bekannt (R. PFEIFFER, FRIEDBERGER u. MORESCHI).

PFEIFFER (1895) gab z. B. folgendes an: « *Es ist im Gegenteil ausserordentlich leicht, bei Meerschweinchen durch Vorbehandlung mit Cholerakulturen, die 2 Stunden lang einer Temperatur von 100° ausgesetzt waren, recht hohe Grade der spezifischen Blutveränderung zu erzielen* » (l. c. S. 205).

Auch A. WASSERMANN (1896) gewann durch gekochte Pyozyaneustoxine bezw. Kulturen ohne Schwierigkeiten Antisera, welche sowohl antitoxisch als auch bakterizid wirken. AOKI (1914) erzielte ebenfalls durch 15 Min. lang gekochte Hühnerspirochäten vollkommene Immunität.

---

[1] Hier ziehen wir die von BANG durch Injektion von Meerschweinchenorganen herbeigeführten, heterogenetischen Hämolysinbildungen nicht in Betracht (vergl. die Fussnote auf S. 121).

NEISSER u. SHIGA haben Kaninchen mittels des Filtrates der auf 60° C erhitzten Typhusbazillenaufschwemmungen intravenös vorbehandelt und fanden, dass 0.001 ccm des inaktivierten Serums dieser behandelten Tiere plus 0.2 ccm eines aktiven normalen Kaninchenserums (das an sich unwirksam war) eine unzählbare Aussaat von Typhuskeimen innerhalb 3 Stunden völlig abtötete. Durch die Erhitzung auf 58° C während 1 St. sollen auch PFEIFFER u. BESSAU (1912) fast alle immunisierenden Substanzen aus Typhusbazillen in Kochsalzlösung extrahiert haben, so dass *« der Bazillenrückstand so gut wie gar keine immunisierenden Fähigkeiten besitzt »*. Nach FUKUHARA u. ANDO (1913) behalten 1/2 St. lang auf 100° C erhitzte Typhusbazillen ihre Lysinogene fast intakt, während die Waschwassergifte durch die Einwirkung der Siedehitze ihre Lysinogene grösstenteils verlieren.

Nach alledem dürfte man annehmen, dass die sogenannten Lysinogene aller Art oder diejenigen bakteriellen Substanzen, welche bakterizid wirkende Immunkörper in vivo auslösen, mehr oder weniger thermo- bezw. koktostabil sind. Indessen sind für eine endgültige Abklärung dieser Frage noch eine Reihe experimenteller Untersuchungen, namentlich die löslichen bakteriellen Antigene betreffend, notwendig.

NB. Während Agglutination und Präzipitation als einfache serologische Erscheinungen angesprochen werden müssen, deren Wesen auf der gegenseitigen Einwirkung ausschliesslich zweier spezifischer Agentien fusst, sind die lytischen Phänomene (Hämolyse, Bakteriolyse oder allgemein Zytolyse) von komplexem Charakter, indem sie zu ihrem Zustandekommen ausser den beiden spezifischen Agentien noch eines dritten Körpers von nicht spezifischer Eigenart bedürfen, welcher als « Komplement » oder « Alexin » bezeichnet wird und seinem Wesen nach noch nicht klar erkannt ist.

Es gibt Gründe genug, die es angezeigt erscheinen lassen, die sogenannte Bakteriolyse als das Grundprinzip der Immunität (PFEIFFER) bis auf weiteres noch skeptisch zu betrachten (II. Teil, XII. Abschnitt, 6. Diskussion). Es ist daher auch das Vorkommen eines besonderen lytischen Antikörpers, eines « lytischen Ambozeptors » und damit auch die Existenz eines speziell auf ihn eingestellten Antigens, des «Lysinogens », noch nicht sichergestellt.

Dass Bakteriolyse, wenn sie wirklich eintritt, auch Bakterizidie bedeutet, ist einleuchtend. Aber nicht jede Bakterizidie ist eine Bakteriolyse oder mit anderen Worten, nicht jede immunisatorisch zustande gekommene Bakterienabtötung darf auf die Auflösung der Bakterienleiber zurückgeführt werden.

Wir dürfen wohl mit Recht annehmen, dass alle Vorgänge, welche eine Abschwächung der Vitalität der Bakterien zur Folge haben können, wie Agglu-

tination, Präzipitation u. a. zum Zustandekommen der Bakterizidie das ihrige beitragen. Es erhebt sich daher die Frage: Gibt es überhaupt einen ganz ausschliesslich die Bakterizidie erzeugenden Immunkörper bezw. ein ganz ausschliesslich ihn auslösendes, einheitliches Antigen?

d) Erhitzte Präzipitinogene. — (Thermo- oder Koktopräzipitinogene.)

1. Erhitzte, ungiftige Eiweisskörper nicht bakteriellen Ursprungs als Präzipitinogene. – Präzipitinogenoide (« Präzipititogenoide »). – Ungiftige Thermo- oder Koktopräzipitinogene. – Erhitzte Sensibilisinogene.

OBERMAYER u. PICK (1906) erzielten keine Präzipitation, wenn durch normales Rinderserum erzeugte präzipitierende Antisera mit durch Einwirkung der Hitze verändertem Rinderserum (als Antigen) vermischt werden. Ausserdem schrieb PICK, wie oben zitiert, den erhitzten Eiweisspräzipitinogenen die Fähigkeit zu, die präzipitatorische Reaktion bei nicht erhitzten Reaktionssubstanzen zu hemmen (« *Präzipitogenoide* » nach W. A. SCHMIDT, S. 187).

WEIL u. SPÄT haben dann konstatiert, dass geronnenes ungiftiges Eiweiss (als Antigen) in vitro imstande ist, Antikörper spezifisch zu binden. Dabei haben sie jedoch die Präzipitatbildung nicht erzielt, d. h. also nur die 2. Art der Antigen-Antikörperverbindungen nach unserer Einteilung nachgewiesen, S. 146[1]. EISENBERG hatte auch 1902 beobachtet, dass genuine Eiweisslösungen (wie z. B. Hühnereiweiss und Pferdeserum) durch 1 bis 1½-stündiges Erhitzen auf 78° C die Fähigkeit, mit Präzipitin Niederschläge zu geben, verlieren, ohne dabei etwa ihre Bindungsfähigkeit für Präzipitin einzubüssen.

W. A. SCHMIDT (1908) erhitzte ein mit Kochsalzlösung verdünntes Pferdeserum entweder ½ Stunde lang in einem kochenden Wasserbade oder ½ bis 1 Stunde lang auf 80° C und fand, dass die präzipitierende Fähigkeit gar nicht geschwächt wurde. Er konnte 1912 auch mit 1 Stunde lang auf 90° C erhitztem Serum als Antigen eine ganz deutliche Präzipitation feststellen. Derselbe Autor konnte ferner fast völlig durchgebranntes Fleisch präzipitatorisch zum Nachweis bringen.

---

[1] Es sei an dieser Stelle darauf hingewiesen, dass bei dieser 2. Art der Antigen-Antikörperverbindungen eine der Reaktionssubstanzen anstatt als unlösliche Zellen, auch als unlösliche Partikelchen (des Antigens oder des Antikörpers) verwendet werden kann (vergl. S. 146—147). Bei den Versuchen von WEIL u. SPÄT handelte es sich nämlich um die ausserhalb der 4 Bindungsphasen liegende Bindung zwischen gelöstem Antikörper und geronnenem antigenem Eiweisspartikelchen.

Dagegen fiel nach A. SCHÜTZE (1906) die Präzipitation bei gekochten Pferdefleischwürsten undeutlich aus, während die Komplementablenkungsmethode noch brauchbare Ergebnisse lieferte.

Nach A. SCHÜTZE (1901) verliert die Milch zum grössten Teil ihre Eigenschaft, mit Laktoserum spezifische Niederschläge zu erzeugen, wenn sie etwa eine halbe Stunde hindurch der Temperatur im Dampftopf ausgesetzt wird. Dabei bleibt jedoch ihr Vermögen, im Tierkörper die Bildung von Präzipitinen zu veranlassen, ziemlich gut erhalten.

Dagegen schreibt UHLENHUTH (1909): « *Bezüglich der Hitzebeständigkeit der Präzipitogene der Milch ist es interessant, dass Milch, die 30 Minuten auf 114° C im Autoklaven erhitzt war, noch ungeschwächte Präzipitinreaktion zeigte* » (l. c. S. 24).

Man kann also annehmen, dass in der Regel — Ausnahmen bilden die Angaben von SCHMIDT über gekochtes Pferdeeiweiss und von UHLENHUTH über gekochte Milch — die Fähigkeit der nicht bakteriellen, ungiftigen Eiweisskörper, mit entsprechenden Antikörpern spezifische Niederschläge zu erzeugen, also präzipitatorisch zu wirken, unter dem Einfluss der Siedehitze nach kürzerer oder längerer Zeit verloren geht, was jedoch nicht qualitativ, sondern quantitativ aufzufassen ist. (Siehe unsere eigenen Versuche über diese Frage, II. Teil, XII. Abschnitt.)[1]

Was die Fähigkeit ungiftiger nicht bakterieller Eiweisskörper, in vivo Antikörper auszulösen, mit anderen Worten also immunogen zu wirken, anbetrifft, so haben OBERMAYER u. PICK nachgewiesen, dass durch gekochtes Hühnereiweiss oder Rinderserum Präzipitine erzeugt werden können. Die Kokto-Immunsera bildeten sowohl mit gekochten, als auch mit nativen Antigenen spezifische Niederschläge, welche sich nicht von einander unterscheiden liessen. (Die von den Autoren gemachte Unterscheidung zwischen Art- und Zustandsspezifizität kam dabei nicht zum Ausdruck.) SCHÜTZE

[1] Nach JACOBY (1902) gibt das durch Kochen geschädigte Ricin mit einem wirksamen Antiricinserum keine Präzipitation mehr, während die von Eiweiss befreiten Ricinsubstanzen im Tierkörper noch imstande sind, Antikörper auszulösen.

In den obigen Ausführungen stellen wir als 2 Extreme einerseits giftige, bakterielle Substanzen und andererseits ungiftige, nicht bakterielle Eiweisskörper einander gegenüber, um den Unterschied zwischen diesen beiden Substanzen als Antigene zu präzisieren.

bekam durch Einverleibung von aus gekochtem Fleisch gewonnenem Pressaft ebenfalls spezifische Präzipitine.[1]

Man kann daraus folgern, dass bei den ungiftigen, nicht bakteriellen Eiweisskörpern die **immunogene** Eigenschaft einen bedeutenderen Grad von Koktostabilität aufweist, als die **präzipitatorische** Qualität derselben. Bei den ungiftigen, nicht bakteriellen Eiweisskörpern scheint die spezifische Affinität, sich mit Antikörpern zu verbinden, durch hohe Temperaturen viel leichter geschädigt zu werden als bei bakteriellen Substanzen (Toxinen), sodass die Bindung solcher antigenen Substanzen mit Antikörpern bloss ausserhalb der vier Bindungsphasen — also ohne das Zustandekommen der Präzipitate — vor sich geht.

Dass sich die Eigenschaft der ungiftigen, nicht bakteriellen antigenen Substanzen, Agglutinin, Präzipitin oder lytischen Antikörper spezifisch zu binden, im Vergleich zu der Antikörper auslösenden, also immunogenen Fähigkeit immerhin bedeutend weniger koktostabil verhält, geht beispielsweise noch aus den Feststellungen von BANG u. FORSSMAN (1906) hervor. Die genannten Autoren konstatierten nämlich bei Erythrozyten, dass «*die fixierende Substanz durch zwei Minuten dauerndes Kochen ganz und gar zerstört,*[2] *die immunisierende Substanz dadurch, wenn überhaupt, so doch jedenfalls nur äusserst wenig abgeschwächt wird*». (l. c. S. 272 bis 273).

Im Einklange damit konstatierte BESREDKA (1908), dass «*le sensibilisinogène*» thermostabil[3] und «*l'antisensibilisine*» thermolabil, d. h. mit anderen Worten, dass die immunogene Eigenschaft der Eiweisskörper nicht bakterieller Herkunft thermo- resp. koktostabil ist, während die präzipitatorische resp. spezifisch bindende Eigenschaft derselben durch hohe Temperaturen geschädigt wird. Die Untersuchungsergebnisse von GAY

---

[1] Die zur Herstellung der Antipflanzen-Seren von KOWARSKI (1901) benutzten antigenen Lösungen waren ebenfalls bis zur Ausfällung des aufgelösten Albumins erhitzt worden.

[2] Dieser Befund der gänzlichen Vernichtung der bindenden Fähigkeit wurde von vielen Seiten bestritten, wie z. B. von COCA, v. LIEBERMANN, LIEFMANN, EHRLICH u. SACHS, MUIR etc.

[3] DOLD u. BÜRGER haben beim Studium des sog. Anaphylatoxins Stoffe gefunden, die den Tonus des Darmes steigern und an sich koktostabil und dialysabel sind.

u. ADLER,[1] KRAUS u. VOLK über die Anaphylaxie bestätigen die Angabe BESREDKA's.

Dagegen sind die Befunde von PICK u. YAMANOUCHI über diesen Punkt nicht eindeutig, indem sie einerseits sagen, dass «*die bei der spezifischen Eiweisspräzipitation so scharf ausgeprägte Zustandsspezifizität hier wegfällt*» (l. c. S. 688) und andererseits in keinem Versuche zeigen konnten, «*bei einem mit Wittepepton*[2] *vorbehandelten Tier durch nachträgliche Behandlung mit Rinderserum Anaphylaxie auszulösen,*» während dabei die Injektion von gekochter Wittepeptonlösung Anaphylaxie auslöste (Versuche der Tabelle III, l. c. S. 686).

NB. Die immunogene Eigenschaft kann nur in vivo nachgewiesen werden, die Fähigkeit zur spezifischen Bindung hingegen kann in vitro oder in vivo festgestellt werden, in vivo durch Auslösung von Anaphylaxie wie im Falle des Antisensibilisins BESREDKA's. Wir wollen vorläufig dahingestellt sein lassen, ob die immunogene Fähigkeit (Immunogen resp. Sensibilisinogen) einerseits und die präzipitatorische oder bindende Fähigkeit (Präzipitinogen resp. Antisensibilisin) andererseits durch verschiedene Eigenschaften einer und derselben Substanz bedingt werden oder aber, ob es sich dabei um 2 verschiedene Substanzen handelt (MICHAELIS 1909) (vergl. die Einleitung, S. 2).

BARONI u. JONESCO-MIHAIESTI (1910) haben ferner nachgewiesen, dass das «*antisensibilisine*» auch durch die Bestrahlung mittels des ultravioletten Lichtes während 2$^1/_2$—3 Stunden vernichtet wird, dagegen die immunogene Eigenschaft nicht (vergl. S. 70).

Nach unseren bisher gesammelten Beobachtungen dürfte somit der Schluss berechtigt sein, dass die zwei Eigenschaften der ungiftigen, nicht bakteriellen Eiweisskörper — **einerseits sich mit Antikörpern zu verbinden, andererseits die Antikörperauslösung zu bedingen** — keinen strengen quantitativen Parallelismus zeigen, so dass beide Eigenschaften im Gegensatz zur Seitenkettentheorie nicht identifiziert werden dürfen, sondern getrennt in Betracht zu ziehen sind, was unter anderem auch von BANG u. FORSSMAN betont wurde.[3] W e n n e i n e S u b s t a n z i n v i t r o m i t A n t i-

[1] Zitiert nach PICK u. YAMANOUCHI (1909), l. c. S. 687.

[2] Wittepepton = Rinderfibrinpepsinalbumosen.

[3] Diese Anschauung wurde von der Seitenkettentheorie heftig angegriffen, entspricht jedoch mehr den Tatsachen, als die Seitenkettentheorie. Im II. Teile wird auseinandergesetzt, dass die Bindung und Antikörperauslösung nicht Hand in Hand zu gehen brauchen, sondern bei der Bildung der Antikörper noch andere Momente eine wichtige Rolle spielen.

körper eine spezifische Bindung eingeht, dann darf ihre Antigene resp. immunogene Eigenschaft als bewiesen betrachtet werden. Wenn sie dagegen keine Bindung zeigt, so darf ihr deshalb die immunogene Eigenschaft nicht abgesprochen werden.

Das oben festgestellte Verhalten bildet einen wichtigen Unterschied gegenüber Eiweisskörpern bakterieller Herkunft, indem Filtrate gekochter Bakterienkulturen sowohl (in vivo) immunogen als (in vitro) präzipitinogen funktionieren, so dass bei diesen die Trennung der beiden Eigenschaften nicht so scharf durchführbar ist. Es ist dabei zu bemerken, dass hier die bakteriellen Substanzen einerseits und die Eiweisskörper nicht bakterieller Herkunft andererseits als zwei Extreme einander gegenüber gestellt sind, um diesen wohl nicht qualitativen, sondern, wie DŒRR u. RUSS (1909) mit Recht bemerkt und experimentell nachgewiesen haben, bloss quantitativen Unterschied deutlich hervortreten zu lassen. Zwischen den beiden Extremen gibt es noch verschiedene Uebergangsstufen, zu denen z. B. das Ricin, Abrin, Crotin etc. als pflanzliche, das Kobragift, Spinnengift, Bienengift etc. als tierische Repräsentanten gehören.

Während die Angaben früherer Autoren mit unseren Befunden übereinstimmen, geben FORNET u. MÜLLER (1910) ein umgekehrtes Verhalten an, wonach Muskeleiweiss bei 86° C zunächst die die Entstehung der Präzipitine veranlassende, also **immunogene** Eigenschaft verlieren soll, während es erst viel später (10 Minuten bei 100° C) die in vitro **präzipitaterzeugende** Eigenschaft einbüsse. Der Nachweis, dass dem nicht so ist, wird später erbracht (II. Teil, XII. Abschnitt).

2. Erhitzte bakterielle Substanzen als Präzipitinogene. — (Bakterielle Thermo- oder Koktopräzipitinogene.)

NICOLLE (1898) konstatierte nebst anderen Eigenschaften auch die Hitzebeständigkeit bakterieller Präzipitinogene (*« substance agglutinée »*) hauptsächlich bei Coli- und Typhusbazillen. Nach ihm ertragen die bakteriellen Präzipitinogene selbst feuchte Erhitzung bis zu 140° C (bei Typhusbazillen bis 115° C). Nach PICK (1902) konnten Bakterienkoagulin *A* (d. h. durch Alkohol gefällte Substanzen aus Typhusbouillonkulturfiltraten) und *K* (d. h. die durch Vermischung von Typhusserum und dem Filtrate der Aufschwem-

mung von Typhusbazillen einer Agaroberflächenkultur entstandenen Niederschläge, also Präzipitat) im Reagensglas über freier Flamme 5—10 Minuten lang gekocht werden, ohne ihre Wirksamkeit einzubüssen.

KRAUS u. JOACHIM (1904) haben bei Typhusbouillonkulturfiltraten im Gegensatz zu den Filtraten der Aufschwemmungen der Agaroberflächenkulturen in Kochsalzlösung öfters beobachtet, dass die ersteren nicht nur einer Temperatur von 62°, 65°, sondern sogar 70° C und noch mehr widerstanden haben. Doch machen die Autoren in der gleichen Arbeit die dem obigen widersprechende Angabe, dass «*aus nicht näher gekannten Gründen Bouillonkulturfiltrate thermolabil, Kochsalzagarfiltrate thermostabil gefunden wurden*». (l. c. S. 77.)

Ein Zusammenhang zwischen Art der Kultur (Agar- oder Bouillonkultur) und der Thermostabilität resp. -labilität der Typhusbazillenpräzipitinogene liess sich, wie die Autoren ganz richtig bemerkten, nicht mit Sicherheit erkennen. Die Versuche von KRAUS u. JOACHIM haben in Bezug auf die Frage der Thermo- bezw. Koktostabilität der bakteriellen Präzipitinogene nichts Entscheidendes zu Tage gebracht.

Nachdem ASCOLI (1911) die Hitzebeständigkeit der Milzbrandpräzipitinogene durch seine neue diagnostische Methode festgestellt hatte, wurde die Thermostabilität — genauer Koktostabilität — bakterieller Präzipitinogene nach und nach auch von anderen Bakterienarten bekannt, so z. B. bei den Erregern des Rotz (PRIESSNER), Pest (PIRAS, BERLIN), Maltafieber (VIGANÒ), Rauschbrand (HECHT), Paratyphus-B. (REINHARDT), Schweinerotlauf (DECLICH, IWICKI, ISABOLINSKY u. PATZEWITCH, HECHT). (NB. Genaueres darüber ist in der Arbeit von A. ASCOLI: «Le Termoprecipitine», Milano 1914, angegeben.)

Dass sich die Tatsache dieser Koktostabilität bakterieller Präzipitinogene leider noch nicht allgemeiner Anerkennung erfreut, beweisen folgende Worte von KRAUS, dem Entdecker der Präzipitation, selbst im Jahre 1913:

«*Die präzipitinogene Substanz ist weder thermostabil, wie es NICOLLE u. PICK allgemein annehmen, noch thermolabil, wie WINTERBERG meint. Der Sachverhalt ist vielmehr folgender. Man findet häufig die präzipitinogene Substanz der Bouillonkultur thermostabil im Gegensatze zur thermolabilen der Agarkulturfiltrate.*

Dieses Verhalten ist jedoch nicht konstant. Es können auch Bouillonkulturfiltrate thermolabil sein, andererseits Kochsalzagarfiltrate alkoholfällbares thermostabiles Präzipitinogen enthalten.» (l. c S. 739.)

So hält KRAUS an der aus seinen Versuchen in Gemeinschaft mit JOACHIM im Jahre 1904 gewonnenen Ansicht fest.

Er schreibt 1913 auch folgendes: *« Die so gewonnenen Bouillon- oder Agarkulturfiltrate müssen vor Licht und Wärme geschützt aufbewahrt werden, wenn sie ihre Eigenschaften nicht einbüssen sollen »* (l. c. S. 737).

Dagegen hatte NICOLLE (l. c) nachgewiesen, dass die *«substance agglutinée»* durch Insolation in keiner Weise beeinflusst wird. Ferner hat PICK gezeigt, dass die bakteriellen Präzipitinogene Fäulnisprozesse überstehen (vergl. auch unsere Versuche mit Fäulnisbakterien und ultravioletten Strahlen, S. 66, 75).

Bei Berücksichtigung der Bindungstypen, des wichtigsten Argumentes spezifischer Präzipitation im qualitativen und quantitativen Sinne, kommt man zu der Ueberzeugung, dass gekochte bakterielle Präzipitinogene — die bakteriellen Koktopräzipitinogene — und ungekochte (native) Präzipitinogene qualitativ insofern die ganz gleiche Eigenschaft besitzen. als sie mit Antikörpern spezifische Präzipitate bilden, Die Koktostabilität bakterieller Präzipitinogene ist, wie wir bereits aus unseren Versuchen ersehen haben, ziemlich gross, jedoch nach der Dauer der Koktion (über 15—30 Minuten) und nach der Art der Bakterien verschieden. Bezüglich der Einzelheiten über das koktostabile Verhalten bakterieller Präzipitinogene sei auf unsere oben geschilderten Versuche (S. 175—183) verwiesen.

6. Ueber die Hemmungserscheinungen der Präzipitation.

Die Präzipitation kann wie andere serologische Erscheinungen durch folgende Momente gehemmt oder rückgängig gemacht werden. Wenn: 1. native Kulturfiltrate resp. unerhitzte Extrakte infizierter Gewebe, 2. gekochte ungiftige (antigene) Eiweisskörper oder 3. erhitzte Antiseren als eine der beiden Reaktionssubstanzen verwendet werden, ferner wenn eines der obigen Reagentien mit den sonst eine normal verlaufende Präzipitation ergebenden Reaktionssubstanzen vermischt wird. Eine 4. Art der Hemmung

ist bei Ueberschuss antigener Substanzen zu verzeichnen (also bei der 4. Phase des Bindungsmodus 1. Ordnung).

Die Erklärung für solche Hemmungserscheinungen wurde in unseren vorerwähnten Ausführungen mitgeteilt (S. 24, 68, 170 und 119). Die bei Verwendung erhitzter Antiseren auftretende Hemmung bedarf jedoch noch einer genaueren Betrachtung. Dieselbe hängt einerseits vom Erhitzungsgrade und andererseits von der Wertigkeit der Antiseren ab. Bei einem Antiserum gleichbleibender Wertigkeit fällt die Hemmung umso stärker aus, je hochgradiger die Erhitzung ist und beim gleichen Erhitzungsgrade ist die Hemmungserscheinung bei Antiseren höherer Wertigkeit weniger ausgeprägt als bei solchen niedrigerer Wertigkeit. Dadurch lassen sich die abweichenden Befunde früherer Autoren erklären, wie z. B. diejenigen von MICHAELIS vom Jahre 1902 und 1904, wonach erhitzte Antisera einmal eine Zunahme, ein andermal eine Abnahme der Präzipitatmenge, resp. eine Hemmung erkennen liessen. MICHAELIS machte 1904 noch folgende Angabe: « *Wir müssen also zunächst konstatieren: das Präzipitin wird durch Erhitzen auf 68° bis 70° gar nicht «inaktiviert», sondern nur geschwächt, einerseits zeitlich, durch Verminderung der Reaktionsgeschwindigkeit, andererseits auch etwas in quantitativer Beziehung* » (l. c. S. 62).

Aus unseren Versuchen ging nun hervor, dass Präzipitate, in welchen sich ja der Antikörper in viel konzentrierterem Zustande befindet als in Antiseren, ziemlich hochgradig (30 Min. auf 100° C) erhitzt werden müssen, bis die Lostrennung des gebundenen Antigens vollständig ist (S. 83). Es ist daher mit Wahrscheinlichkeit anzunehmen, dass sich hochwertigere Antisera thermostabiler verhalten als schwächere, weil in den ersteren die Antikörper in einem konzentrierteren Zustande enthalten sind als in den letzteren (S. 84). Die Denaturierung der Antiseren durch die Erhitzung hängt also sehr von ihrer Wertigkeit ab. Daher darf nicht als Regel betrachtet werden, dass präzipitierende Antisera durch Erhitzung auf 55° bis 60° C während 30 Minuten ihre funktionelle Gruppe verlieren, wie es von einigen Autoren, z. B. KRAUS und PIRQUET etc., angenommen wurde (vergl. S. 197 bis 198).

Indessen haben wir nachgewiesen, dass die Erhitzung der Präzipitine sich nach zwei Richtungen hin geltend macht und

zwar 1. in einer Aenderung ihres Verhaltens in qualitativer Hinsicht in dem Sinne, dass sie zur Präzipitatbildung mehr Antigen erfordern als die unerhitzten und 2. damit im Zusammenhang in der quantitativen Herabsetzung ihrer absoluten präzipitatorischen Qualität (d. h. in der Verringerung des «*präzipitable content*» des Antiserums im Sinne von WELSH und CHAPMAN, S. 129), welche event.[1] ganz zum Verschwinden gebracht werden kann. Da die sub 1 erwähnte sogenannte qualitative Veränderung (vergl. S. 170) schliesslich nicht anders zu deuten ist, denn als die Folge der Herabsetzung der Avidität des Antikörpers durch Erhitzung, so dokumentiert sich die Wirkung der Erhitzung auf die Antiseren in deren Aviditätsabnahme verschiedenen Grades, welche einerseits durch den Erhitzungsgrad, andererseits durch die Wertigkeit der Antiseren determiniert wird (vergl. S. 170).

Im folgenden wollen wir nun den Mechanismus dieser Hemmungserscheinung vergleichen mit demjenigen jener anderen, welche durch Ueberschuss der antigenen Substanzen herbeigeführt werden kann.

Die letztgenannte Hemmung ist darauf zurückzuführen, dass es infolge des Ueberschusses des Antigens nicht zur sichtbaren Konzentrierung und Fixierung der Antikörpermoleküle kommen kann (vergl. S. 81, sowie S. 116; Bindung ausserhalb der vier Bindungsphasen). Damit im Einklang steht der Befund (S. 78), dass fertige Präzipitate im Ueberschuss von homologen Antigenen an ihrer Menge abnehmen oder darin aufgelöst werden («*spezifische Löslichkeit*», S. 127).[2]

---

[1] d. h. entweder bei niedriger Wertigkeit oder bei hochgradiger Erhitzung oder bei Kombination der beiden Momente.

[2] Hier ist darauf hinzuweisen, dass wenn die einmalige Mischung von *n* ccm Antigenlösung und *m* ccm Antiserum totale Hemmung der Präzipitation aufweist, dann ein Präzipitat, welches z. B. durch $^1/_3$ *n* ccm Antigenlösung und *m* ccm Antiserum erzeugt worden ist, durch den nachträglichen Zusatz von $^2/_3$ *n* ccm Antigenlösung nicht ganz aufgelöst werden kann, d. h. also der im Präzipitat enthaltene Antikörper gegenüber dem Antigen sich anders verhält als der im Antiserum gelöste.

Der Präzipitat-Antikörper ist somit gegenüber dem im Antiserum gelösten einerseits thermostabiler, andererseits antigenfester, d. h. nicht leicht dissoziierbar durch jene Antigenmenge, die sonst die Präzipitation zu hemmen genügte.

Die Frage, ob erhitzte Antisera ebenfalls die Fähigkeit aufweisen, Präzipitate aufzulösen oder zu dissoziieren, ist noch nicht mit Sicherheit beantwortet worden (MICHAELIS 1904). Dass fertige Präzipitate in einem Ueberschuss von Antikörpern dissoziiert werden sollen, ist jedoch nach unserer Auffassung unmöglich (vergl. Fig. 4 *m*, S. 82). Hier sei an den Befund von MICHAELIS im Jahre 1902 erinnert, wonach durch grössere Mengen von erhitzten Antiseren eine deutliche Präzipitatzunahme ermittelt wurde (vergl. S. 200). Andererseits konnte er 1904 mit auf 72 ° C erhitzten, an sich nicht mehr präzipitatorisch wirkenden Antiseren eine Auflösung der Präzipitate nicht nachweisen (l. c. S. 77).

NB. Bei solchen Untersuchungen muss natürlich auch noch das Dazwischenkommen kolloidaler Fällungserscheinungen, das die Ergebnisse der echten präzipitatorischen Vorgänge stört, berücksichtigt werden.

Wir möchten hier kurz mitteilen, dass eine Emulsion gewaschener Präzipitate, welche durch Vermischung von Pferdeserum (Antigen) und Antipferdekaninchenserum erzeugt worden waren, beim Zusatz von inaktiviertem (1/2 Stunde auf 55 ° C erhitztem) Antipferdekaninchenserum eine deutliche Zunahme der Präzipitatmenge aufwies.[1] (Parallele Untersuchungen mit unerhitzten Immunseren hatten zu denselben Resultaten geführt (vergl. S. 71 bis 78).

Die Hemmung durch Ueberschuss des Antigens ist also auf seine das Präzipitat dissoziierende Fähigkeit zurückzuführen, während bezüglich der Hemmung bei Thermopräzipitinen dieser Mechanismus gar nicht in Betracht kommt. Folglich ist die Hemmung der Präzipitation in Gegenwart von erhitzten homologen Antikörpern (Fig. 29, Reihe *b*), die nicht mehr präzipitierend wirken, nur darauf zurückzuführen, dass dadurch die Avidität, also Attraktionsfähigkeit der Vermischung (genuines Präzipitin + Thermopräzipitin) herabgesetzt worden ist. Was wir bei einem erhitzten (jedoch noch präzipitatorisch wirksamen) Antiserum beobachtet haben (S. 165 bis 169), trifft also auch bei einer Mischung von nativem (genuinem) präzipitierendem Antiserum und erhitztem (an sich nicht mehr präzipitierendem) Antikörper (Präzipitoid) zu (vergl. Fig. 21, S. 172).

---

[1] Dieser Versuch wurde im Laboratorium des Schweizerischen Gesundheitsamtes von Herrn Dr. J. THÖNI ausgeführt, wofür der Verfasser ihm seinen wärmsten Dank ansspricht.

Fig. 29.

Zur Erklärung der durch Thermopräzipitin bedingten Hemmungserscheinungen der Präzipitation im Lichte der Aviditätserniedrigung des Antikörpers durch Erhitzung.

a = Die Erzeugung des Grundpräzipitats bei Vermischung von genuinem Präzipitin und homologem Antigen.

b = Hemmung der sub *a* erwähnten Präzipitation durch Zusatz des erhitzten Antiserums. Die Vermischung (*b* 1) hat jetzt in toto gegenüber dem Antigen (*b* 2 resp. *a* 2) schwächere Avidität als (*a* 1). Die Verbindung (*b* 3) stellt in diesem Falle nicht mehr ein Grundpräzipitat dar, sondern bleibt unsichtbar (vergl. Fig. 21, S. 172).

c = Die Erklärungsweise der obigen Hemmungserscheinung nach KRAUS und PIRQUET: Infolge der **erhöhten** Avidität erhitzten Antiserums wurde das Antigen in Beschlag genommen (*c* 3), sodass dem Antiserum (*c* 4) kein Antigen mehr zur Fällung übrig bleibt.

d = Dieselbe Mischung wie bei (*b* 1) resp. (*c* 1) ergibt bei Erhöhung der Antigendosis ein Präzipitat (*d* 3), welches hier ein Grundpräzipitat darstellt. Der Antikörpergehalt beträgt somit 75 %, während derselbe beim Grundpräzipitat mit genuinem Antiserum (*a* 3) 80 % ausmacht.

e = Die Erklärungsweise der obigen Tatsache nach KRAUS und PIRQUET: Die Avidität des erhitzten Antikörpers wird durch erhöhten Antigenzusatz ganz paralysiert (*e* 3), sodass ungebunden übrig bleibendes Antigen (*e* 5) kraft des nativen Antikörpers (*e* 4) als Präzipitat gefällt wird.

f = Ausbleiben der Präzipitation bei Verwendung des Thermopräzipitins und einer ungenügenden Antigenmenge. Auf eine zu kleine Dosis ist das Thermopräzipitin infolge seiner herabgesetzten Avidität nicht imstande, mit Präzipitatbildung zu reagieren (vergl. Fig. 21 *a*, S. 172).

Nach KRAUS und PIRQUET ist diese Tatsache darauf zurückzuführen, dass das erhitzte Präzipitin seine ergophore (fällend funktionierende) Gruppe verloren hat.

g = Präzipitatbildung bei demselben Thermopräzipitin (*f* 1), bedingt durch Erhöhung der Antigenmenge (vergl. Fig. 21 *e*). Der Antikörpergehalt im Grundpräzipitat (*g* 3) beträgt somit 66.6 % (vergl. S. 173).

Nach dem Schema der Seitenkettentheorie ist dieser Befund schwer zu erklären (vergl. die Fussnote auf Seite 200).

h = Dissoziation eines Grundpräzipitats durch Ueberschuss des Antigens.

i = Zunahme der Präzipitatmenge durch Zusatz des genuinen Präzipitins.

j = Zunahme der Präzipitatmenge (*j* 1) durch Zusatz des Thermopräzipitins (*j* 2), jedoch in einer geringeren Menge als bei (*i* 3).

Durch den Prozentgehalt der Grundpräzipitate an Antikörper (80 %, 75 % und 66.6 %) wird die bei Thermopräzipitinen vorkommende Aviditätsabnahme ausgedrückt.

Die oben erwähnten Momente der Hemmung der Reaktion spielen nicht nur bei der Präzipitation, sondern auch bei anderen Antigen-Antikörperbindungen, wie z. B. bei der Agglutination, eine wichtige Rolle. Da bei solchen Reaktionen die antigenen Substanzen gewöhnlich aus zwei Bestandteilen, dem **gelösten** und dem **ungelösten** (zelligen) bestehen, so kommt hier noch ein anderes Moment in Betracht, nämlich die Differenz der Avidität zwischen diesen zwei Formen der antigenen Substanzen. Wir haben den gelösten antigenen Substanzen intensivere Affinität zugeschrieben als den geformten oder unlöslichen. Demzufolge müssen bei den Hemmungserscheinungen der Agglutination, Lysis etc., wobei nicht nur gelöste, sondern auch zellige Elemente in Aktion treten, alle oben erwähnten verschiedenen Momente berücksichtigt werden (vergl. S. 35—36, sowie S. 150—156).



II. Teil

Koktoimmunogene

I.

Der Nachweis der Bakterientoxine in infizierten Geweben in Form von Koktopräzipitinogenen.

A. Bei Pneumokokkeninfektionen.

1. Versuch.

Einem grossen Kaninchen wurde 1.0 ccm einer 24-stündigen Pneumokokkeneierbouillonkultur intraperitoneal einverleibt. Am darauf folgenden Tage ging das Tier zu Grunde. Von den Lungen, dem Herzen und der Leber wurde eine Partie mit Schere in kleine Stückchen zerschnitten, je in ein Fläschchen gebracht und 1:3 mit Kochsalzlösung versetzt. Die mit Wattepfropfen versehenen Fläschchen blieben dann 24 Stunden lang bei Zimmertemperatur, während welcher Zeit sie einige Male mit der Hand leicht geschüttelt wurden. Ein Teil jedes Fläschcheninhalts wurde dann zuerst zentrifugiert und nachher durch die SILBERSCHMIDT'sche Kerze filtriert, während der übrige Teil einer 30 Minuten dauernden Koktion unterzogen und dann ebenfalls filtriert wurde. Wir hatten also als Untersuchungsmaterial von denselben Organen sowohl Filtrate der Extrakte ohne Erhitzung, als auch Filtrate der Dekokte. Zur Prüfung ihres serologischen Verhaltens diente uns ein Antipneumokokkenserum des Handels. Die Reagentien wurden je in Mengen von 0.3 ccm vermischt und die Präzipitometrie in analoger Weise vorgenommen, wie bei den Untersuchungen des I. Teiles. Der Befund ist in Tabelle 94 widergegeben.[1]

Tabelle 94.

Organteilchen von:	Präzipitatmenge	
	Organextraktfiltrat	Organdekoktfiltrat
Lunge	2.0	5.0
Herzmuskel	1.0	2.0
Leber	1.0	3.0

[1] Die in dieser und den weiteren Tabellen enthaltenen Präzipitatmengen stellen stets Werte der ersten Phase des Bindungsmodus erster Ordnung dar.

2. Versuch.

Von einigen an künstlicher Pneumokokkeninfektion eingegangenen Mäusen wurden die inneren Organe 1:10 mit Kochsalzlösung versetzt. Nach Verlauf von 4 Stunden bereiteten wir die Filtrate der Extrakte und Dekokte in gleicher Weise wie beim 1. Versuch. Die beiden Reagentien wurden in Mengen von je 0.5 ccm angewendet. Das Ergebnis war folgendes (Tabelle 95):

Tabelle 95.

Organteilchen von:	Präzipitatmenge	
	Organextraktfiltrat	Organdekoktfiltrat
Lunge	4.0	7.0
Milz	6.0	1.0

3. Versuch.

Die inneren Organe von einigen an Pneumokokkeninfektion eingegangenen Mäusen wurden 1:5 mit Kochsalzlösung emulgiert und bei Zimmertemperatur 22 Stunden lang gelassen. Ein Teil dieser Organemulsion wurde ohne Erhitzung, und von dem in 3 gleich grosse Portionen abgeteilten Reste eine nach 5 Minuten, eine weitere nach 30 Minuten und die letzte nach 60 Minuten dauernder Koktion filtriert. Die Reagentien wurden in Mengen von je 0.3 ccm angewendet. Das Resultat ist in Tabelle 96 enthalten.

Tabelle 96.

Filtrate von:		Präzipitatmenge
Extrakt		8.0
Dekokt, welches erhalten wurde durch Erhitzung während	5 Minuten . . .	18.0
	30 » . . .	26.0
	60 » . . .	20.0

4. Versuch.

Ein Stück der Leber des sub 1 erwähnten Kaninchens wurde bei Zimmertemperatur im diffusen Lichte in einer nur halb zugedeckten, nicht sterilen Schale aufbewahrt. Nach einiger Zeit

hat es sich grösstenteils in eine missfarbig dunkelrote, stinkende Flüssigkeit, in welcher kleine Fliegen summen, umgewandelt. Nach Verlauf von 4 Monaten war dieselbe samt den Fliegen total eingetrocknet. Diese Masse wurde nun mit Messer abgeschabt, 1:10 mit gewöhnlichem Leitungswasser versetzt, 24 Stunden stehen gelassen und dann in 2 gleiche Portionen geteilt. Von einer Portion bereiteten wir das Filtrat des Extraktes ohne Erhitzung, während die andere zunächst einer 15 Minuten dauernden Koktion unterworfen und dann filtriert wurde. Für die präzipitatorische Untersuchung der beiden Filtrate wurde das Antiserum jeweilen in der Menge von 0.5 ccm und die antigenen Lösungen von 1.0 ccm verwendet. Tabelle 97 veranschaulicht das Ergebnis.

Tabelle 97.

Antigenlösungen	Präzipitatmenge
Extraktfiltrat	9.0
Dekoktfiltrat	14.0

5. Versuch.

Zwei Mäuse erhielten je 0.3 ccm einer 24-stündigen Pneumokokkeneierbouillonkultur subkutan. Am darauffolgenden Morgen, etwa 17 Stunden nach der Einspritzung, gingen die Tiere ein. Bei der Sektion zeigten beide Tiere nur eine mässige Milzvergrösserung. In dem unter aseptischen Kautelen entnommenen Herzblute konnten sowohl mikroskopisch, als auch kulturell Pneumokokken nachgewiesen werden, ferner fanden sich bei dem einen Tiere daneben noch Colibazillen vor.

Die Organe: Lungen, Herz, Leber, Milz und Nieren wurden zusammen in einem Mörser zerrieben, 1:5 mit Kochsalzlösung versetzt, einige Male leicht geschüttelt und dann zentrifugiert. Das Zentrifugat wurde dann durch eine Kerze getrieben und das so gewonnene Filtrat in zwei gleiche Portionen geteilt, wovon die eine ohne Erhitzung, die andere zunächst gekocht und dann geprüft wurde.

Die für die Gewinnung der obigen Filtrate von der ursprünglichen Organemulsion abgenommene Flüssigkeitsmenge ersetzten wir durch frische Kochsalzlösung, schüttelten das Ganze mit dem Bodensatz nochmals gehörig durch und hielten die so entstandene

Organemulsion während 30 Minuten in einem kochenden Wasserbade, um dann das Dekokt der Kerzenfiltration zu unterziehen. Zur Präzipitometrie dienten dann je 0.2 ccm von den Filtraten und 0.1 ccm des Antiserums. Das Ergebnis ist in Tabelle 98 enthalten.

Tabelle 98.

Filtrate von:	Präzipitatmenge	Schichtprobe			
		sofort	10 Min.	15 Min.	60 Min.
ungekochtem Extrakt	1.2	0	0	±	±
gekochtem Extrakt .	1.4	++	++	++	++
Organdekokt	3.2	++	++	+++	+++

B. Bei Milzbrandbazilleninfektionen.

1. Versuch.

Die inneren Organe: Lungen, Herz, Leber, Milz und Nieren von Mäusen, welche 24 Stunden nach subkutaner Infektion mit Milzbrandbazillen eingegangen waren, wurden zusammen in einer Flasche zunächst etwa 10 Tage bei Zimmertemperatur aufbewahrt (in welcher Zeit sie in Fäulnis übergingen) und dann 1 : 5 mit Kochsalzlösung versetzt. Die weitere Verarbeitung des Untersuchungsmaterials erfolgte nach weiterer 14-tägiger Aufbewahrung bei Zimmertemperatur in analoger Weise wie bei Versuch 3 im Fall von Pneumokokkeninfektion.

Das Resultat findet sich in Tabelle 99.

Tabelle 99.

Filtrate von:	Präzipitatmenge
Extrakt	1.4 [1]
Dekokt, erhalten durch Erhitzungsdauer von { 15 Minuten . . .	1.5
Dekokt, erhalten durch Erhitzungsdauer von { 30 » . . .	1.8

[1] Bei dieser Reaktion ist zu beachten, dass hier auch die Fällung unspezifischer Eiweisskörper der gewöhnlichen Organextrakte mitbeteiligt waren, was natürlich bei dem gekochten Extrakte bezw. beim Organdekokte nicht mehr der Fall ist (siehe den IV. Abschnitt des II. Teiles).

2. Versuch.

Einige Mäuse wurden mit Milzbrandbazillen tötlich infiziert. Die inneren Organe wurden 1:5 mit Kochsalzlösung emulgiert und in zwei gleiche Portionen geteilt, wovon die eine zunächst durch die SILBERSCHMIDT'sche Kerze filtriert und dann 30 Minuten lang gekocht und endlich durch ein gewöhnliches Filtrierpapier filtriert wurde zum Entfernen geronnener Eiweissmassen. Die andere Portion von der Emulsion unterzogen wir dagegen zunächst der $^1/_2$-stündigen Koktion und dann der Kerzenfiltration. Die Reagentien kamen je in Mengen von 0.3 ccm zur Verwendung. Das Ergebnis ist in Tabelle 100 enthalten.

Tabelle 100.

Behandlungsweisen der Emulsion	Präzipitatmenge
1. Kerzenfiltration, 2. Koktion und 3. Papierfiltration	1.2
1. Koktion und 2. Kerzenfiltration . . .	2.2

C. Bei Paratyphusbazilleninfektionen.

1. Versuch.

Zwei Mäuse wurden mittels Paratyphusbazillen-B tötlich infiziert, dabei konnte sowohl mikroskopisch, als auch kulturell der Erreger im Herzblute der eingegangenen Tiere nachgewiesen werden. Die inneren Organe wurden zusammen in einem Mörser zerrieben, 1:4 mit Kochsalzlösung emulgiert und nach 24 Stunden zentrifugiert, sodass die überstehende Flüssigkeit dann leichter der Kerzenfiltration unterzogen werden kann. Das so erhaltene Filtrat der Organemulsion teilten wir in 3 gleiche Teile, von denen der erste 5 Min., der zweite 30 Min. lang gekocht und dann je durch ein gewöhnliches Filtrierpapier filtriert wurde, während der dritte Teil ungekocht blieb.

Die zur Gewinnung der obigen Filtrate verwendete Menge der überstehenden Flüssigkeit wurde dann durch Kochsalzlösung ersetzt, und die gesamte Flüssigkeitsmenge mit dem Sediment geschüttelt, 30 Minuten im Wasserbade gekocht und durch eine Kerze filtriert. Zur Vornahme der Prüfung dienten dann je 0.4 ccm der Filtrate und 0.1 ccm des Antiserums. Das Ergebnis findet sich in Tabelle 101.

Tabelle 101.

Antigene Filtrate	Präzipitatmenge
Extrakt . . . { unerhitzt	10.5*
5 Minuten gekocht	8.0
30 » »	9.5
Gekochte Emulsion d. Bodensatzes (Organdekokt)	9.0
Ungekochtes Extrakt + Kochsalzlösung (Kontrolle)	2.0
» » + Normalpferdeserum (»)	3.0
Organdekokt resp. gekochtes Extrakt + Kochsalzlösung (Kontrolle)	0.0
» » » » + Normalpferdeserum (Kontrolle)	0.0

* Aus den Befunden der Kontrollen geht hervor, dass mit ungekochten Organextrakten unter Umständen unspezifische Niederschläge gebildet werden können, da eben zuweilen auch mit Kochsalzlösung und Normalpferdeserum Sedimente, die dem Aussehen nach vom spezifischen Präzipitat nicht zu unterscheiden sind, erhalten werden (vgl. IV. Abschnitt, II. Teil).

D. Zusammenfassung und Deutung der vorerwähnten Versuchsergebnisse.

1. Zum Nachweis der spezifischen Bakterientoxine bezw. der gelösten Bakteriensubstanzen in infizierten Geweben mittels der Präzipitation ergaben die «Koktopräzipitinogene» resp. Organdekokte eine weit grössere Reaktionsbreite, als die «Nativpräzipitinogene» resp. die gewöhnlichen Extrakte. Dabei war die den besten Effekt liefernde Koktionsdauer ungefähr 30 Minuten.

2. Die unerhitzten Extrakte lieferten unter Umständen die grössten Präzipitatmengen (Tab. 101). Hierbei handelte es sich um ein Mitausfallen von nicht spezifischen Substanzen, wie das aus den Befunden bei den Kontrollen (Niederschläge mit Kochsalzlösung und Normalserum, Tabelle 101) hervorgeht.

3. Die Tatsache, dass bei den gekochten Extrakten derartige unspezifische Fällungen nicht zu beobachten waren, macht es wahrscheinlich, dass wir bei der präzipitatorischen Reaktion ein Mittel in der Hand haben, dieselbe spezifisch zu gestalten, d. h. dass die Koktion u. a. auch die «Spezialisierung der präzipitinogenhaltigen Flüssigkeiten» bewirkt (vergl. S. 121).

4. Bei der vergrösserten Reaktionsbreite der antigenen Flüssigkeiten wirkt die Koktion, wie wir im I. Teile unserer Arbeit ausgeführt haben, in dem Sinne, dass einerseits die bakteriellen Substanzen aus den Geweben und aus den darin vorkommenden Bakterienleibern ausgelaugt und sodann anderseits antagonistisch wirkende, die Präzipitation verhindernden Substanzen, welche sowohl von den Bakterien als auch von den infizierten Geweben stammen können, vernichtet werden.

5. Die bei Pneumokokken- und Milzbrandbazilleninfektion erhaltenen Befunde, dass filtrierte aber ungekochte Organextrakte durch die Koktion eine Zunahme der Präzipitatmenge ergaben (Tab. 98 u. 101), stimmen mit dem Ergebnis der Versuche über die Wirkung der ultravioletten Strahlen auf das ungekochte Extrakt eines mit Pneumokokken infizierten Gewebes (Tab. 52, S. 67) insofern überein, als die Zunahme der Präzipitatmenge auch hier auf die Vernichtung der gegen Antigen antagonistisch wirkenden Momente zurückzuführen ist (vergl. S. 69).

II.

Die Verteilung der bakteriellen Präzipitinogene im infizierten Organismus.

A. Bei Pneumokokkeninfektionen.

1. Versuch.

Einem Kaninchen wurden 0.5 ccm einer 24-stündigen Pneumokokkenbouillonkultur intraperitoneal einverleibt. Etwa 17 Stunden nach der Einspritzung ging das Tier zu Grunde. Von den inneren Organen wurden Stücke herausgeschnitten, im Mörser zerrieben, je in ein Fläschchen gebracht und 1 : 5 mit Kochsalzlösung versetzt. Die Emulsionen der Organe unterzogen wir in üblicher Weise zunächst der 15-minutigen Koktion und dann der Kerzenfiltration, um die Dekoktfiltrate zu bekommen.

a) Befund der Schichtproben.

Tabelle 102.

Dekoktfiltrate von:	sofort	15 Min.	30 Min.	1 Std.	17 Std.
Herzmuskel	+	++	+++	+++	ND. wenig
Lunge	++	+++	+++	+++	ND. viel
Leber	++	+++	+++	+++	» »
Milz	++	+++	+++	+++	» »
Niere	++	+++	+++	+++	» »
Knochenmark . . .	+	++	++	+++	ND. wenig
Rumpfmuskel . . .	0	+	+	+	kein ND.
Gehirn	0	0	0	0	» »

Kontrolle: Bei Dekoktfiltraten der Organe von nicht infizierten Kaninchen war die Reaktion total negativ.

b) Befund der Präzipitometrie.

Filtrat und Serum wurden je in Mengen von 0.3 ccm vermischt, wobei das nachstehende Resultat (Tabelle 103) erhalten wurde.

Tabelle 103.

Dekokt- bezw. Extraktfiltrat von:	Präzipitatmenge mit:	
	Extrakt	Dekokt
Herzmuskel	1.0	2.0
Lunge	2.0	5.0
Leber	1.0	3.0
Milz	6.0	11.0

2. Versuch.

Ein Kaninchen von etwa 1.5 kg Körpergewicht wurde durch intravenöse Einspritzung von 0.0001 ccm einer 24-stündigen Pneumokokkenbouillonkultur infiziert. Das Tier ging am 5. Tage zu Grunde. Bei der Sektion konstatierten wir, dass die Milz vergrössert (ca. um das Doppelte), dunkelrot verfärbt und sehr morsch ist. Vom Herzblut wurde der Erreger in Eierbouillon gezüchtet.

Die feinzerschnittenen Organstücke, sowie Blut aus den grossen Gefässen wurden 1 : 4 mit Kochsalzlösung versetzt, sofort 30 Minuten lang gekocht und dann filtriert. Ebenso wurden

die aus dem Herzblut gezüchteten Pneumokokkeneierbouillonkulturen (Nr. I u. II)[1] nach 24-stündigem Wachstum gekocht und filtriert. Für die Präzipitation verwendeten wir dann jeweilen 0.4 ccm des Filtrates und 0.2 ccm eines Antipneumokokkenserums. Der Befund ist in Tabelle 104 enthalten.

Tabelle 104.

Dekoktfiltrat von:	Präzipitatmenge
Herzmuskel	11.0
Blut	12.2
Lungen	5.2
Leber	10.0
Milz	13.0
Nieren	5.0
Kultur Nr. I	12.0
Kultur Nr. II	12.0

3. Versuch.

Ein Kaninchen von 1.6 kg Körpergewicht wurde mit 0.00005 ccm der oben sub 2 erwähnten Kultur infiziert. Am 4. Tage nach der Einspritzung ging das Tier ein. Im Herzblut konstatierten wir ausser den Pneumokokken noch eine geringe Anzahl von Colibazillen. Die Organe wurden 1 : 6 mit Kochsalzlösung versetzt, sofort gekocht und dann filtriert. Ebenfalls wurde die vom Herzblut gezüchtete Mischkultur von Pneumokokken und Colibazillen (Eierbouillon) nach 24-stündigem Wachstum während 30 Minuten gekocht und filtriert. Die Menge der beiden Reagentien betrug je 0.2 ccm. Das Ergebnis ist in Tabelle 105 enthalten.

Tabelle 105.

Dekoktfiltrat von:	Präzipitatmenge
Blut	2.5
Herzmuskel	3.5
Lungen	4.0
Leber	4.5
Milz	4.5
Nieren	3.5
Mischkultur von Pneumokokken und Colibazillen	14.2
Colikultur	0.0

[1] Jede Kultur bestand aus ca. 5 ccm Nährflüssigkeit.

B. Bei Paratyphusbazilleninfektionen.

1. Versuch.

1. Drei Meerschweinchen wurden mit einer 24-stündigen Bouillonkultur von Paratyphusbazillen-B infiziert; sie starben nach zwei Tagen. Die fein zerriebenen Organstückchen wurden 1:4 mit Kochsalzlösung vermengt und sofort 30 Minuten lang gekocht, worauf die Kerzenfiltration der Dekokte folgte. Für die Kontrolle nahmen wir das filtrierte Dekokt einer 24-stündigen Kultur der Erreger, welche vom Herzblut eines der oben erwähnten Tiere gezüchtet waren. Wir vermischten 0.3 ccm des Filtrates und 0.4 ccm des 1:5 mit Kochsalzlösung verdünnten Antiparatyphus-B-Serum des Handels. Der Befund war folgender:

Tabelle 106.

Dekoktfiltrat von:	Präzipitatmenge	Schichtproben			
		sofort	30 Min.	60 Min.	17 Std.
Herzmuskel	1.2	0	+	+	ND. wenig
Lungen	0.8	0	0	0	0
Leber	2.5	+	++	+++	ND. viel
Milz	**2.5**	+	++	+++	ND. viel
Nieren	1.0	0	+	++	ND. wenig
Dünndarm mit dem Ileocoecalteil	1.2	nicht geprüft			
Kot	0.8	0	0	0	0
Rumpfmuskel . . .	1.2	nicht geprüft			
Kultur der Erreger .	6.2	+	++	+++	ND. viel

C. Zusammenfassung und Deutung der vorerwähnten Versuchsergebnisse.

Von den inneren Organen der an Infektionen eingegangenen Tiere lieferten jeweilen die Extrakte bezw. Dekokte der **Milz** die höchsten Präzipitatwerte.[1]

NB. Zur Erklärung der oben erwähnten Tatsache kommen folgende Fragen in Betracht: 1. ob die Erreger sich am meisten in der Milz etablieren; 2. ob die Erreger am meisten in die Milz

[1] Auf diese Tatsache ist bereits früher von verschiedenen Autoren, wie Floris, Reinhardt, Piras, Lebre, Roncaglio etc. hingewiesen worden, ohne dass sie indessen genau quantitativ verfolgt worden wäre.

aufgenommen werden und 3. ob die löslichen Bakteriensubstanzen bezw. Toxine am meisten von der Milz aufgenommen werden.

2. In den obigen Untersuchungen liessen sich nicht mit Sicherheit feststellen, ob Pneumokokkentoxine am meisten mit Lungengewebe oder Paratyphustoxine am meisten mit Ileocoecalteil des Darmes gebunden wären.

III.

Der Nachweis der bakteriellen Präzipitinogene im nicht infizierten, jedoch mit bakteriellen Substanzen vergifteten Organismus.

A. Pneumokokkentoxine.

1. Versuch mit (zuerst gekochten und dann gewaschenen) Pneumokokkenleibern.

Die Bakterienleiber wurden von 55 ccm einer 48-stündigen Pneumokokkeneierbouillonkultur abzentrifugiert, mit Kochsalzlösung gewaschen und dann in 15 ccm dieser Lösung aufgenommen. Nachdem wir sie einer $^1/_2$-stündigen Koktion unterzogen hatten, wurden sie neuerdings zentrifugiert und das Sediment (gekochte Bakterien) mit 15 ccm frischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt.

Die präzipitatorische Eigenschaft der obigen Aufschwemmung war folgende: Die Reagentien aa 0.3 ccm gaben 1.5 Präzipitat, während dieselbe Menge der Aufschwemmung etwa 0.7 Sediment aufwies. Es ging daraus hervor, dass diese gekochten Bakterien noch **Präzipitinogene** enthalten.

In Bezug auf die Bakterienzahl entspricht 1.0 ccm der oben erwähnten Aufschwemmung etwa 3.6 ccm der ursprünglichen Bouillonkultur.

Ein Kaninchen von 1.9 kg Körpergewicht.

20. V. 1914. Probeblutentnahme von einer Ohrvene. Ein Teil der Blutmenge wurde 1:6 mit Kochsalzlösung verdünnt, 30 Min. lang gekocht und dann durch eine Kerze filtriert. Das Filtrat des Blutdekoktes sowie das Serum des übrigen Teiles des Blutes werden für die Kontrollversuche aufbewahrt.

Von der oben erwähnten Aufschwemmung der gekochten Pneumokokken injizierten wir dann dem Kaninchen 9.0 ccm subkutan. Es ist dies an Zahl mehr als die Hälfte (ca. 32 ccm) der in der ursprünglichen Bouillonkultur enthaltenen Mikroben.

23. V. Morgens wurde das Tier in stark ausgeprägter Totenstarre vorgefunden. Bei der Sektion konstatierten wir, dass keine bemerkenswerten Veränderungen an den inneren Organen eingetreten waren mit Ausnahme der Milz, die stark vergrössert (3.0 g), dunkelrot verfärbt und sehr morsch war. Das Herzblut erwies sich sowohl mikroskopisch, als auch kulturell keimfrei.

Aus dem Herzen und den grossen Gefässen sammelten wir das teilweise noch flüssige Blut. Ein Teil davon wurde zur Gewinnung des Blutserums zentrifugiert, während der andere Teil 1:6 mit Kochsalzlösung verdünnt, 1/2 Std. lang im Wasserbade gekocht und dann durch eine Kerze filtriert wurde.

Die Ergebnisse sind wie folgt ausgefallen:

Tabelle 107 (Schichtprobe).

Reaktionssubstanzen		Resultate der Schichtprobe: Vor der Behandlung	Resultate der Schichtprobe: Nach der Behandlung
Blutserum .	Pneumokokkenkulturfiltrat . . .	0	0
Blutdekokt .	Antipneumokokkenserum von Pferd .	0	sofort + +; nach 17 Std. ND.
Blutdekokt .	Normalpferdeserum .	0	0

Tabelle 108 (Präzipitometrie).

Reaktionssubstanzen	Präzipitatmenge
Blutdekokt vor der Behandlung, 0.4 ccm + Antiserum, 0.2 ccm	0.0
Blutdekokt nach der Behandlung, 0.4 ccm + Antiserum, 0.2 ccm	1.2

Aus diesen Versuchsergebnissen geht folgendes hervor: 1. Gekochte und gewaschene Pneumokokkenleiber, welche noch

Präzipitinogene enthielten, erwiesen sich toxisch. 2. Im Tierkörper bedingten sie eine hochgradige Milzanschwellung. 3. Im Blutserum des Tieres waren die Präzipitinogene nicht nachweisbar, während sie im Dekokte des Blutkuchens enthalten waren.

2. Versuche mit Kerzenfiltraten gekochter Pneumokokkenkulturen.

Eine 24-stündige Eierbouillonkultur der Pneumokokken wurde ½ Std. lang im siedenden Wasserbade gekocht und dann durch eine Kerze filtriert. Sowohl mikroskopisch wie auch kulturell haben wir uns davon überzeugt, dass das Filtrat keimfrei war. Je 0.3 ccm des Filtrates und des Antipneumokokkenserums ergaben 5.0 Präzipitat.

1. Versuch.

Kaninchen A; Körpergewicht 1580 g.

18. VIII. 1914. Probeblutentnahme aus einer Ohrvene. Subkutane Injektion von 7.0 ccm des oben erwähnten Filtrates.

20. VIII. Intravenöse Injektion desselben Filtrates: 10.0 ccm.

26. VIII. Körpergewicht 1180 g; Abnahme von 400 g innerhalb 8 Tagen nach der ersten Injektion. Subkutane Injektion desselben Filtrates: 15.0 ccm.

28. VIII. Morgens wurde das Tier tot aufgefunden. Bei der Sektion konnte wieder die typische Veränderung der **Milz** konstatiert werden. Von den inneren Organen bereiteten wir in üblicher Weise die Dekokte. Dann wurden 0.4 ccm jedes Dekoktes und 0.2 ccm des Antiserums vermischt. Die Ergebnisse der präzipitometrischen Untersuchungen fielen wie folgt aus:

Tabelle 109.

Dekoktfiltrat von:	Präzipitatmenge
Blut	0.5
Lungen	Spur
Milz	3.0
Leber	1.5
Nieren	Spur

Aus diesem Befunde ergibt sich folgendes:

1. Bei der Behandlung der Kaninchen mit gelösten bakteriellen Substanzen (Pneumokokken), welche ½ Std. lang gekocht worden waren, wurde eine starke Milzanschwellung konstatiert.

2. Die Milz wies die grösste Menge an Präzipitinogen auf.

3. Nächst der Milz enthielt auch die Leber eine ansehnliche Menge des Antigens, während das Blut minimale Mengen und die Lungen nur Spuren davon aufwiesen.

4. Für den Nachweis der bakteriellen Koktopräzipitinogene im Gewebe war weder die «Infektion» des Organismus durch die Bakterien, noch das Vorhandensein der «Bakterienleiber» im Untersuchungsmaterial eine notwendige Bedingung. Es liessen sich die Bakterientoxine — ohne Infektion, ohne Vorhandensein der lebenden oder abgetöteten Erreger — in Form der Koktopräzipitinogene sowohl im Blute als auch in inneren Organen (am stärksten in der Milz) nachweisen.

2. Versuch.

Kaninchen B; Körpergewicht 1950 g.

13. V. 1914. Probeblutentnahme aus einer Ohrvene. Subkutane Einspritzung von 10 ccm des Filtrates.

22. V. Subkutane Einspritzung von 8.0 ccm desselben Filtrates.

27. V. Probeblutentnahme. Das Ergebnis der Schichtproben ist folgendermassen ausgefallen:

Tabelle 110.

Reaktionsflüssigkeiten		Vor der Behandlung	Nach der Behandlrng
Serum des Tieres	Kulturfiltrat . . .	0	+
Blutdekokt . . .	Antiserum von Pferd	0	+++

Zur Bereitung des obigen Blutdekoktes wurde das Blut 1 : 6 mit Kochsalzlösung verdünnt und ½ Stunde lang im Wasserbade gekocht. Die Ergebnisse der Schichtproben wurden nach 15 Minuten notiert.

Es geht somit aus diesem Befunde hervor, dass im Serum des Tieres Antikörper, im Dekokte dieses Blutes jedoch in viel ausgesprochenerem Masse noch Antigen vorhanden sind, d. h. in

einem frühen Stadium der Immunisation gleichzeitig sowohl der Antikörper wie auch das Antigen im Blute nachzuweisen sind, und zwar der erste im Serum, das letztere im korpuskulären Bestandteile des Blutes.

3. Versuche mit nativen Pneumokokkenkulturfiltraten.

Zu diesem Versuch diente ein keimfreies, nicht erhitztes Filtrat einer 24-stündigen Pneumokokkenkultur. Bei der serologischen Prüfung dieses Filtrates mit Antipneumokokkenserum erhielten wir bei Anwendung von je 0.3 ccm 8.2 Präzipitat und bei der Ringprobe bis zur Verdünnung 1 : 32 des Filtrates eine positive Reaktion innerhalb 30 Minuten.

Versuch.

Maus von 15 g Körpergewicht.

22. VI. Das Tier erhielt innerhalb 5 Stunden zweimal je 0.5 ccm des obigen Filtrates subkutan.

23. VI. Dreimalige subkutane Einspritzungen von je 0.5 ccm in Intervallen von 4 bis 5 Stunden.

24. VI. Subkutane Injektionen desselben Filtrates 3 mal je 1.0 ccm.

25. VI. 24 Stunden nach der letzten Einspritzung wurde die Maus getötet. Sektionsbefund: **Milz** um das 3-fache vergrössert (Bild einer Infektionsmilz). Das Herzblut erwies sich als steril.

Die inneren Organe: Lungen, Herz, Leber, Milz und Nieren wurden zusammen (2 g) in einem Mörser zerrieben, mit 10.0 ccm Kochsalzlösung versetzt, gehörig geschüttelt und zentrifugiert. Die Hälfte des Zentrifugates wurde durch eine Kerze filtriert und ein Teil desselben 1/2 Stunde lang gekocht und dann durch ein gewöhnliches Filtrierpapier filtriert, während der andere Teil ohne weitere Vorbehandlung blieb.

Die andere Hälfte des Zentrifugates wurde mit dem Bodensatz zusammen zunächst 1/2 Stunde lang gekocht und dann durch eine Kerze filtriert. Die drei auf die oben erwähnte Weise erhaltenen Filtrate unterzogen wir nun der serologischen Prüfung (Präzipitation), wobei sich folgendes Resultat ergab:

Tabelle 111.

Antigene	Ausfall der Schichtproben			
	sofort	15 Min.	1 Stunde	17 Stuuden
Extrakt-filtrat ungekocht .	0	0	0	±
Extrakt-filtrat gekocht . .	0	+	+	++ kein ND.
Organdekoktfiltrat .	0	+	++	+++ kein ND.

Dieser Versuch wurde mehrmals mit anderen Mäusen wiederholt. Die Ergebnisse stimmen mit den obigen stets überein. Bei der quantitativen Bestimmung der Präzipitatmenge wurde mit dem Organdekokte stets ein messbares Präzipitat erhalten, während die Befunde bei den ungekochten Filtraten kein gesetzmässiges Verhalten erkennen liessen.

B. Gonokokkentoxine.

Als Toxin diente uns ein keimfreies Filtrat einer frischen Gonokokkenaufschwemmung. Bei der Präzipitation wurden bei Anwendung von je 0.3 ccm des Filtrates und des Antiserums 6.2 Präzipitat erhalten, während die Schichtproben mit dem unverdünnten Antiserum bis zur Verdünnung des Antigens 1:16 sofort, 1:64 in $^1/_2$ Stunde und 1:128 innerhalb 1 Stunde deutlich positiv ausfielen. Mit diesem Filtrate wurden einige Mäuse in gleicher Weise mit folgenden Dosen behandelt:

22. VI. Subkutane Injektion von 0.5 ccm.

23. VI. Subkutane Injektion 3 mal je 0.5 ccm.

24. VI. Subkutane Injektionen: morgens 0.5 ccm, mittags 0.7 ccm und abends 0.7 ccm.

25. VI. Nach Verlauf von 24 Stunden nach der letzten Injektion wurden die Tiere getötet. Beim Sezieren fällt sofort die kolossale Vergrösserung und die dunkelrote Verfärbung der **Milz** auf; sie war bei jedem Tiere etwa um das 3- bis 4-fache vergrössert. Die inneren Organe wurden zusammen in einem Mörser zerrieben, 1:6 mit Kochsalzlösung versetzt, mehrmals geschüttelt und zentrifugiert. Die Herstellung des gekochten und ungekochten Filtrates, sowie des Organdekoktes erfolgte wie im vorangegangenen Versuche mit dem Pneumokokkenkulturfiltrate. Die Ergebnisse der Präzipitation fielen wie folgt aus:

Tabelle 112.

Antigene		Ausfall der Schichtproben			
		sofort	15 Min.	30 Min.	17 Stunden
Extrakt-filtrat	ungekocht .	0	0	±	±
	gekocht .	0	+	+	+ kein ND.
Organdekoktfiltrat .		0	+	++	ND. wenig

Bei einer weiteren Serie der auf gleiche Weise behandelten Mäuse ergab sich folgendes:

Tabelle 113.

Antigene		Präzipitatmenge	Ausfall der Schichtproben			
			sofort	15 Min.	60 Min.	6 Stunden
Extrakt-filtrat	ungekocht	6.0 *	0	0	+	++
	gekocht .	2.2	0	+	+++	+++
Organdekoktfiltrat .		2.2	0	+	+++	+++

* Bei der quantitativen Verfolgung des Präzipitats wurden 0.3 ccm jedes Filtrates und 0.2 ccm des Antiserums vermischt. Das mit der ungekochten präzipitinogenhaltigen Flüssigkeit gewonnene Präzipitat erwies sich auch in diesem Falle (wie bereits früher [Tab. 101, S. 226]) als nicht absolut spezifisch, indem dieses Filtrat auch mit Kochsalzlösung und Normalserum einen Niederschlag ergab (vgl. auch IV. Abschnitt, II. Teil).

C. Typhusbazillentoxine.

Als Injektionsmaterial diente uns ein keimfreies Filtrat einer unerhitzten Typhusbazillenaufschwemmung. Dieses Filtrat zeigte folgende präzipitatorische Vermögen: 1. Filtrat und Antiserum (Agglutinationstiter 1:2000) āā 0.2 = 8.0 Präzipitat. 2. Bei der Schichtprobe mit dem unverdünnten Serum ergaben die Verdünnungen des Filtrates bis 1:4 sofort, 1:16 innerhalb 3 Stunden einen positiven Ausfall.

1. Versuch.

a) Mehrere Mäuse wurden mit dem oben erwähnten Filtrate in gleicher Weise behandelt, und zwar erhielten sie am gleichen Tage je 1.0 ccm intraperitoneal und je 1.0 ccm an zwei Stellen subkutan. Am darauffolgenden Morgen waren einige davon tot.

Bei der Sektion konnte nichts Abnormes konstatiert werden, auch keine Milzvergrösserung. Das Herzblut jedes Tieres fand sich sowohl mikroskopisch, als auch kulturell frei von Typhusbazillen.

Die inneren Organe wurden zusammen in einem Mörser zerrieben, 1:5 mit Kochsalzlösung versetzt und in analoger Weise, wie bei den vorhergehenden Versuchen Filtrate davon gewonnen. Die Befunde der Schichtproben fielen wie folgt aus:

Tabelle 114.

Antigene	Ausfall der Schichtproben			
	sofort	15 Min.	60 Min.	3 Stunden
Extraktfiltrat { ungekocht	0	0	0	0
Extraktfiltrat { gekocht .	0	0	±	+
Organdekoktfiltrat . .	0	0	+	++

b) Die beim obigen Versuche am Leben gebliebenen Mäuse bekamen nach Verlauf von 2 Tagen subkutan je 1.0 ccm des Filtrates und am dritten Tage vormittags und nachmittags je 1.0 ccm subkutan. Eine Stunde nach der letzten Injektion gingen zwei davon an allgemeiner Konvulsion zu Grunde. Bei der Sektion war die typische Milzveränderung zu konstatieren. Die Prüfung der Extrakte von inneren Organen ergaben folgende Befunde:

Tabelle 115.

Antigene	Ausfall der Schichtproben		
	sofort	15 Min.	60 Min.
Extraktfiltrat { ungekocht . .	±	±	?
Extraktfiltrat { gekocht . .	0	0	0
Organdekoktfiltrat	+	++	++

2. Versuch.

Kaninchen von 2.3 kg Körpergewicht.

10. VII. Probeblutentnahme aus einer Ohrvene zum Zwecke der Kontrolle. 0.5 ccm des oben erwähnten Filtrates subkutan injiziert.

12. VII. Probeblutentnahme. Koktopräzipitinogene im Blute sind nicht nachweisbar.

13. VII. 10.0 ccm des Filtrates subkutan injiziert.

14. VII. Probeblutentnahme. Der Befund des Blutes ist wie folgt ausgefallen:

Tabelle 116.

Blutdekoktfiltrate	Ausfall der Schichtproben		
	sofort	15 Min.	3 Stunden
Vor der Toxineinverleibung (am 10. VII.)	0	0	0
Nach der Toxineinverleibung (am 14. VII.)	+	+	++

Zu diesem Resultate ist zu bemerken, dass die Intensität der Reaktion (Befund der Präzipitationsringe) ungefähr dieselbe war wie mit der auf 1:16 verdünnten ursprünglichen Toxinlösung.

15. VII. Probeblutentnahme. Bei dieser etwa 50 Stunden nach der letzten Injektion ausgeführten Blutprüfung fiel das Ergebnis negativ aus, d. h. das einverleibte Gift war nun nach dieser Zwischenzeit aus dem Blute sozusagen verschwunden.

3. Versuch.

Kaninchen von 2.3 kg Körpergewicht.

16. VIII. Probeblutentnahme für die Kontrollprüfungen. 8 Uhr vormittags intravenöse Injektion von 10.0 ccm des gleichen beim obigen Versuche benützten Filtrates. 8½ Uhr erneuerte Injektion von 5.0 ccm Filtrat intravenös. 9½ Uhr vormittags Probeblutentnahme. Um ca. 10 Uhr machten sich Schwächezustände bemerkbar (Umfallen, Atembeschwerden etc.) und nach einigen Minuten trat der Tod ein.

Die Prüfung des Serums auf das Vorhandensein des eingespritzten Giftes ergab folgendes Resultat:

Tabelle 117.

Reagentien āā 0.3 ccm			Präzipitatmenge
Serum des Kaninchens vor der Behandlung .	+	Antipneumokokkenserum von Pferd	0.0
Serum des Kaninchens nach der letzten Injektion	+	Antipneumokokkenserum von Pferd	1.0
Serum des Kaninchens kurz nach seiem Tode	+	Antipneumokokkenserum von Pferd	1.0

Das kurz vor und nach dem Tode des Tieres sowie vor der Behandlung entnommene Blut wurde ferner 1:6 mit Kochsalzlösung verdünnt, 1/2 Std. im siedenden Wasserbade gehalten und durch eine Kerze filtriert. Diese 3 Filtrate der Blutdekokte wurden für die Präzipitometrie in Mengen von 1.4 ccm mit je 0.3 ccm Antiserums beschickt. Der Befund ist in Tabelle 118 enthalten.

Tabelle 118.

Blutdekoktfiltrate	Präzipitatmenge	Ausfall der Schichtproben		
		sofort	15 Min.	17 Std.
Vor der Behandlung des Tieres	0.0	0	0	0
Nach der letzten Injektion	1.5	0	++	ND.
Kurz nach dem Tode des Tieres	1.5	+	++	ND.

Aus den obigen Versuchsergebnissen ist nun folgendes zu entnehmen:

1. Bei Einverleibung grosser Mengen von bakteriellen Toxinen und zwar in rascher Aufeinanderfolge können diese **auch im Serum** in Form von Präzipitinogenen nachgewiesen werden.

2. Selbst in einem solchen Falle, in welchem im Serum die Präzipitinogene nachzuweisen sind, erweisen sich die Dekokte des Blutkuchens präzipitatorisch als bedeutend wirksamer, d. h. mit anderen Worten: **es kommen die Präzipitinogene im Serum in einer weit geringeren Menge vor, als in den zelligen Bestandteilen des Blutes.**

D. Zusammenfassung der vorerwähnten Versuchsergebnisse.

1. Bei der Einverleibung sowohl gekochter Bakterien, als auch gekochter oder ungekochter, gelöster Substanzen bakteriellen Ursprungs wurden immer die typischen Veränderungen der **Milz** konstatiert, die man bei allgemeinen Infektionen zu beobachten gewohnt ist.

2. Von den verschiedenen Organen und Geweben der vorbehandelten Tiere enthielt die Milz ausnahmslos die grösste Menge an Präzipitinogenen, während Pneumokokkengifte bezw. Typhustoxine sonst keine besonders hochgradige Anhäufung in bestimmten Organen, z. B. Lungen bezw. Darm, aufgewiesen hätten.[1]

3. Im Serum des zirkulierenden Blutes fanden sich die Präzipitinogene weder so häufig noch in einer so grossen Dosis vor, wie in seinen zelligen Bestandteilen.

4. Bei der Vorbehandlung von Tieren mit bakteriellen Substanzen (Toxinen) waren zu gleicher Zeit Antikörper (Präzipitine) im Serum und Antigene (Präzipitinogene) im zelligen Bestandteile des Blutes nachzuweisen.

E. Diskussion.

1. Über die Bedeutung der Milz bei allgemeinen Infektionskrankheiten.

Nach den obenerwähnten Ergebnissen lässt sich die Ursache der bekannten Veränderungen der Milz bei allgemeinen Infektionskrankheiten weniger auf die Etablierung der Erreger in der Milz zurückführen als auf die Anhäufung ihrer **gelösten** Giftsubstanzen.

Diese Tatsache müsste nach der Seitenkettentheorie als die Folge einer besonderen chemischen Affinität zwischen der Milz und den bakteriellen Substanzen angesehen werden, während sie nach METSCHNIKOFF nicht als die Folge der «Bindung» der Reaktionssubstanzen, sondern lediglich als die der Phagozytose auf-

[1] Dass es sich bei anderen Toxinwirkungen bakterieller Herkunft, wie z. B. des Tetanustoxins auf das Nervensystem, des Dysenteriegiftes auf den Dickdarm etc., ebenso verhalte, ist bisher nirgends gezeigt worden.

zufassen ist. Letztere Ansicht halten wir für die plausiblere, da die Phagozytose gegenüber jedem beliebigen (ungelösten oder gelösten) Fremdkörper in Aktion tritt, während im Gegensatze dazu die Verbindung der toxischen Substanzen mit Körperzellen nach der Seitenkettentheorie ausschliesslich zwischen aufeinander eingestellten Toxinen und Körperzellen stattfindet. Es ist also anzunehmen, dass die erwähnte Giftansammlung in der Milz bei jeglicher Art von Infektion festzustellen sein wird.

Die Bindung z. B. zwischen Achsenzylinder und Methylenblau (EHRLICH 1886), Nervenzellen und Tetanusgift (WASSERMANN u. TAKAKI 1898) und dergl. m. setzten natürlich eine ganz besondere (d. h. qualitativ differente) Affinität voraus. Ganz anders liegen die Verhältnisse bei der Einschliessung von Fremdkörpern — seien sie Bakterienleiber, gelöste bakterielle Substanzen, gelöste Farbstoffe etc. — in das Protoplasma der lymphatischen Zellen. Die Phagozytose kennt keine qualitative Besonderheit. Der hohe Gehalt an gelösten bakteriellen Substanzen in der Milz ist somit nicht etwa auf eine chemische spezifische (d. h. der Zelle innewohnende immunisatorische) Affinität im Sinne EHRLICHs, sondern wesentlich auf die Phagozytose nach der Anschauung METSCHNIKOFFs zurückzuführen.[1]

Bekanntlich hat METSCHNIKOFF (1884) unter der Phagozytose den sichtbaren Angriff der Phagozyten auf Mikroben verstanden.

---

[1] Es ist bekannt, dass die Phagozytose unter Mitwirkung von spezifischen Körpersäftebestandteilen gesteigert werden kann (METSCHNIKOFF und seine Mitarbeiter 1892, DENYS und seine Mitarbeiter 1894 1896), was jedoch nicht als die primäre, sondern die von der Phagozytose abhängige, sekundäre Erscheinung aufzufassen ist; denn auch ohne Mitwirkung der Antikörper werden z B. Kohlenpartikelchen phagozytiert. Die Phagozytose ist also der primäre Vorgang.

Um Missverständnissen zu begegnen, sei besonders darauf hingewiesen, dass wir hier einerseits die Aufnahme der Toxine durch besondere Gewebszellen, z. B. die Bindung zwischen Tetanustoxinen und Nervenzellen, und andererseits die Phagozytose einander gegenüberstellen. Wir gehen also nicht auf die Vorgänge ein, welche zwischen den phagozytierten Substanzen (Bakterienleibern, Kohlenpartikelchen, Farbstoffen, Toxinen etc.) und dem Protoplasma der Zelle sich im weitern abspielen können, sondern ziehen lediglich den Vorgang der «Phagozytose» selbst in Betracht. Wir vergleichen denselben mit demjenigen der Bindung zwischen Toxinen und spezifischen Zellen, die dadurch vergiftet werden, um den zwischen beiden existierenden markanten Unterschied zu betonen.

Nachdem jedoch die humorale antitoxische Immunität durch BEHRING u. KITASATO (1890) zum Ausdruck gebracht worden war, trachteten METSCHNIKOFF und seine Schule den direkten Nachweis zu erbringen, dass nicht nur Mikroben, sondern auch ihre gelösten Substanzen (Toxine) von den Phagozyten nach analogem Prinzip in Angriff genommen werden. Es ist ihnen dieser Nachweis jedoch bis jetzt noch nicht einwandfrei gelungen, weil die direkte mikroskopische Feststellung von Toxinen im Innern der Leukozyten schlechterdings unmöglich ist. Darüber äusserte sich METSCHNIKOFF 1898 folgendermassen: «*On conçoit facilement la grande difficulté de ce genre d'études en présence de l'impossibilité de constater d'une façon directe l'existence d'une toxine bactérienne dans les tissus et les cellules*» (l. c. S. 266).

Allerdings zeigten v. CZYHLARZ u. DONATH und v. CZYHLARZ (1901), dass die Wirkung von Strychnin durch Emulsionen verschiedener Gewebe (Leber, Milz, Niere etc.) mehr oder weniger aufgehoben werden kann. Auch hat REHNS (1904) unter dem Titel «*Fixation forcée de toxine diphtérique sur le tissu conjonctif du lapin*» Versuche angegeben, wonach die Toxine vom subkutanen Bindegewebe aufgenommen zu werden scheinen. Ferner zeigte PETTERSSON (1910), dass Toxine durch Leukozyten vernichtet werden. KOBZARENKO (1915) konstatierte, dass das Dyphtherietoxin durch isolierte **lebende** Leukozyten allmählich (in 12 Stunden) neutralisiert wird. Die Untersuchungsergebnisse von BAIL (1916), dass **lebende** Leukozyten Choleratoxine aufnehmen und vernichten, gehören auch hierher. Unsere obenerwähnten Versuchsergebnisse zeigen indessen, dass nunmehr der Nachweis der von lebenden lymphatischen Zellen aktiv aufgenommenen Toxine, d. h. gelösten bakteriellen Substanzen, zwar nicht mittels des Mikroskopes, aber doch ebenfalls auf eine direkte Weise und sogar quantitativ gelungen ist.

Da wir die Milz einerseits als jenes Organ kennen lernten, welches jeweilen die grössten Mengen von Koktopräzipitinogenen enthielt und dieses Organ andererseits auch die grössten Mengen von lymphatischen Zellen beherbergt, so deutet unser Befund mit grösster Wahrscheinlichkeit darauf hin, dass diese letzteren es sind, die die bakteriellen Toxine an sich reissen und in sich aufnehmen. Daraus ist dann ferner zu

folgern, dass die Verteilung der bakteriellen Substanzen (Toxine) im Organismus dem Gehalt der Organe und Gewebe an solchen lymphatischen Zellen entsprechen muss, eine Annahme, die ebenfalls durch unsere Untersuchungen teilweise bestätigt wurde. So wies nächst der Milz im allgemeinen die Leber einen grossen Gehalt an bakteriellen Toxinen auf, welches Organ ja sehr reich an lymphatischen Zellen ist. Dementsprechend waren die Toxine gewöhnlich auch **nicht im Serum**, sondern in den **zelligen Bestandteilen** des Blutes enthalten.

Ob die bakterielle Toxine aufnehmenden lymphatischen Zellen mit denjenigen, welche gelöste oder in Form einer Pseudosolution suspendierte Farbstoffe aufspeichern — den *Histiocyten* von KIYONO 1914 — identisch seien, wissen wir noch nicht, da dieser Nachweis an dem Umstande scheitert, dass gelöste bakterielle Substanzen farblos sind, worauf J. REHNS 1904 schon hingewiesen hatte (l. c. S. 383).

Sehr viele Autoren haben sich nun gestützt auf mehr oder weniger beweiskräftige Argumente dahin geäussert, dass Antikörper sowie Alexin (Komplement) von lebenden lymphatischen Zellen sezerniert werden oder bei der Auflösung (Absterben) derselben in Freiheit gelangen: METSCHNIKOFF 1889 – 1897, HANKIN 1892, DENYS, HAVET, LECLEF, VAN DE VELDE 1894 – 1895, BORDET 1895, HAHN 1895—1896, PFEIFFER u. MARX 1895, GRUBER 1896, SCHATTENFROH 1896—1899, P. JACOB 1896—1897, BAIL 1897—1898, GARNIER 1897, BLUMENREICH u. M. JACOBY 1898, VAN EMDEN 1899, LASCHTSCHENKO 1899, DEUTSCH 1899, MANFREDI u. VIOLA 1899, JATTA 1900, HAHN u. TROMMSDORFF 1900, GENGOU 1901, WASSERMANN[1] 1898, 1901, CASTELLANI 1901, V. DUNGERN 1903, KRAUS u. LEVADITI 1904, LEVADITI

[1] WASSERMANN erklärte 1898 «*Knochenmark, Milz, sowie das Lymphdrüsensystem resp. Thymusdrüse als in hohem Grade spezifisch schutzverleihend gegenüber Typhus*» (Berl. klin. Woch., 1898, Nr. 1, S 21). Ferner scheint seine Feststellung, dass die Sera der mit Leukocyten vorbehandelten Tiere «*Antikomplemente*» enthalten (Zeitschr. f. Hyg. 1901, Bd. 37, S. 190), für den ursächlichen Zusammenhang zwischen Komplement (Alexin) und Leukozyten zu sprechen. Dazu fehlt jedoch ein Kontrollversuch, in welchem gezeigt werden soll, dass die Antikomplemente nur durch Leukozyten resp. Komplemente, nicht aber durch andere Zellarten, wie z. B. Spermatozoen, ausgelöst werden können, was jedoch unserer Ansicht nach der Fall sein muss. Wir halten dafür, dass die antikomplementäre Wirkung nichts anderes als eine

1904, KRAUS u. SCHIFFMANN 1906, PETTERSSON[1] 1905—1910, FRIEDBERGER u. DORNER 1905, PANICHI 1807, GRUBER u. FUTAKI 1907, CANTACUZÈNE 1908, SCHNEIDER 1908, BEZZOLA 1909, MEISSNER 1912, REITER 1913, SCHOU 1913, ESCH 1914, BAIL 1916 etc.[2]

Der Einwand, den die Anhänger der Seitenkettentheorie gestützt auf die oben zitierte Tatsache, dass Antikörper resp. Alexin von den Leukozyten herrühren, etwa machen können, dass die lymphatischen Zellen nicht aktiv, sondern durch eine (gegenseitige) «Verankerung» die bakteriellen Substanzen aufnehmen (indem spezifische Affinitäten zwischen den haptophoren Gruppen der bakteriellen Substanzen und lymphatischen Zellen existierten), erscheint uns wenig stichhaltig. Nicht zu identifizieren mit den phagozytären Vorgängen sind nun jene Bindungen, welche eindeutig auf **qualitativ besondere Affinitäten** zwischen bestimmten Geweben (z. B. Nerven) und Toxinen (z. B. Tetanusgift)

Teilwirkung der artspezifischen Antieiweissera ist, welche ebensogut durch andere Zellarten als Leukozyten, ja vielleicht noch intensiver durch die Einverleibung von Spermatozoen, heibeigeführt werden könnte.

Während WASSERMANN in den oben erwähnten zwei Arbeiten die Quelle der Antikörper nur den lymphatischen Zellen zuzuschreiben scheint, sucht er dieselbe in seinen anderen Arbeiten auch in bestimmten parenchymatösen Zellen, welche sich zunächst mit den Toxinen verbinden und somit vergiftet werden sollen, bevor sie Antikörper in die Blutzirkulation abstossen (WASSERMANN und CITRON (1905). Nach ihm, d. h. nach der Seitenkettentheorie werden Antikörper gegen Tetanus von den Nervenzellen, gegen Typhus von der Darmschleimhaut, gegen Pneumonie vom Lungengewebe etc. produziert.

[1] Obwohl PETTERSSON den ursächlichen Zusammenhang zwischen Leukozyten und Antikörpern resp. Alexinen ausdrücklich in Abrede stellt (Zentralbl. f. Bakt. I. Abt. Orig. 1906, Bd. 40, S. 547; ebenda 1909, Bd. 50, S. 634; Zeitschr. für Immunitätsforschung 1909, Bd. 1, S. 52), so lässt sich doch ein solcher aus seinen Versuchsergebnissen entnehmen.

[2] Dagegen sind MOXTER 1899, DONATH u. LANDSTEINER 1903, PETTERSSON 1906, LAMBOTTE u. STIENNON 1906, WEIL u. TOYOSUMI 1909, WERBITZKI 1911 etc. geneigt, einen direkten Zusammenhang zwischen Alexin, Antikörper und Leukozyten in Abrede zu stellen. RATH (1899) konnte auch einen nachweisbaren Einfluss der blutbildenden Organe auf die Entstehung der Agglutinine nicht feststellen.

BUCHNER meinte 1894, dass der Ursprung von Antikörpern und Alexinen wahrscheinlich den Leukozyten zuzuschreiben sei (Vortrag, gehalten im ärztl. Verein zu München am 23. Mai 1894, Münch. med. Woch. 1894, Nr. 25, S. 499).

oder zwischen Antitoxinen und Toxinen zurückzuführen sind. Die Aufnahme der Toxine durch Leukozyten ist nicht dem Prozesse der Bindung, sondern der **Vitalität** der unversehrten, lebenden Leukozyten zuzuschreiben. Ueber diesen Punkt schreibt BAIL 1916 folgendes: «*Sie* (die Schutzwirkung von Meerschweinchenleukozyten gegen Choleravergiftung) *ist wesentlich an das Leben der Zelle gebunden und wird bedeutend abgeschwächt, sobald die Zellen, namentlich durch Erhitzen, abgetötet sind*» (l. c. S. 256). Es steht somit fest, dass für die Vernichtung der toxischen Substanzen im Organismus ein anderer Vorgang als die einfache Bindung der Seitenketten, nämlich die Phagozytose die wesentlichste Rolle spielt; denn es wurde schon genügend erörtert, dass die Bindung nicht mit der Vernichtung identifiziert werden darf (S. 148 ff).[1]

Als PFEIFFER im Jahre 1896 sein «*neues Grundgesetz der Immunität*» aufstellte, äusserte er sich folgendermassen: «*Nach dem oben Gesagten ist von einer aktiven Beteiligung der Leukozyten an diesen spezifischen Auflösungsprozessen nichts zu spüren. Die Vibrionen werden vernichtet, ohne von Phagozyten gefressen zu werden, ja ohne auch nur in deren Nähe zu kommen*» (was BUCHNER seit 1890 bei der Bakterizidie betonte). Dazu ist zu bemerken, dass es sich bei der Bakteriolyse nicht um eine Vernichtung der Toxine handelt, sondern im Gegenteil bei diesem Vorgang grosse Mengen davon auf einmal in die Zirkulation übergehen, sodass die Tiere gerade **infolge der Bakteriolyse** plötz-

[1] Betreffend die Immunität gegen Streptokokken und Pneumokokken zitierten NEUFELD und RIMPAU (1905) die Ansichten von MENNES, HUBER, BORDET, DENYS, LECLEF, MARCHAND, ARONSON, MEYER, MICHAELIS, V. LINGELSHEIM etc. und äusserten sich folgendermassen: «*Diese Anschauungen bedeuten nnseres Erachtens in der Hauptsache eine Anerkennung der* METSCHNIKOFF'*schen Phagozytentheorie, insofern sie überhaupt der Phagozytose die ausschlaggebende Rolle bei der Immunität gegenüber den beiden in Rede stehenden Mikroorganismen zu erkennen.*»

Wir möchten sodann weiter behaupten, dass nicht nur bei der Vernichtung der Bakterienleiber, sondern auch **bei derjenigen der gelösten bakteriellen Substanzen** die Phagozyten (oder Zellen des lymphatischen Systems) die hauptsächlichste Rolle spielen, denn die Vernichtungsprozesse im Innern der lymphatischen Zellen müssen eigentlich nicht gegen Bakterienleiber, sondern überhaupt gegen bakterielle Substanzen gerichtet sein.

lich zu Grunde gehen können. Ein Nutzen für die Immunität ergibt sich aus diesem Tatbestand jedenfalls nicht.

Verfolgen wir nun das Schicksal von solchen gelösten bakteriellen Substanzen (Toxinen), so müssen wir feststellen, dass sie sich kraft einer ganz besonderen, nur zwischen den betreffenden Zellen und Toxinen existierenden Affinität, teils mit bestimmten spezifischen Gewebszellen verbinden, während sie andererseits auch teilweise von lymphatischen Zellen aufgenommen werden, ohne dabei eine qualitativ besondere Affinität, wie sie im ersteren Falle in Betracht kommt, eine Rolle spielt.

Wir teilen nun die Ansicht, dass die lymphatischen Zellen dabei eine aktive Rolle spielen,[1] während davon beim Vorgange der Bindung im Sinne der Seitenkettentheorie nicht die Rede sein kann. Bei letzteren Prozessen kommt es zu typischen Vergiftungserscheinungen, die die Zellen eher vermeiden möchten, wenn sie könnten. Die Tätigkeit der lymphatischen Zellen ist daher im teleologischen Sinne zu bewerten, indem die höheren Zellen dadurch vor der Bindung und Vergiftung geschützt werden. Die mächtige Anhäufung der Präzipitinogene (Toxine) in der Milz infolge der Leukozytentätigkeit ist daher eher als ein physiologisches Phänomen denn als ein pathologischer (den Organismus krank machender) Prozess zu beurteilen.

Bekanntlich kann die Milz nach den Untersuchungen von BLUMREICH u. JACOBY, DEUTSCH, KRAUS u. SCHIFFMANN u. a. m.

---

[1] MENNES (1897) konnte bei normalen Kaninchen keine Phagozytose der Pneumokokken nachweisen und sagte, dass « *das primäre, immunisierende Element das Serum ist und nicht die Leukocyten* » (l. c. S. 429). Nach ZADE (1909) sollen die Pneumokokken selbst beim Vorhandensein der Opsonine sehr schwer phagozytiert werden. Nach PORGES (1909) soll die Phagozytose der Stärkekörnchen in Gegenwart von normalem, aktivem Serum besser vor sich gehen, als bei inaktiviertem Serum.

Hier gehen wir jedoch auf die Frage, ob die Phagozytose oder die spezifische Serumwirkung bei der Immunität primär sei, nicht ein, sondern betonen, dass der phagozytäre Vorgang ein anderer als die gegenseitige Bindung zwischen Toxinen und Zellen ist. Dieses Verhalten geht noch aus der Tatsache deutlich hervor, dass zwischen unlöslichen Bakterienleibern und Phagozyten keine chemische Bindung bestehen kann, jedoch die Bakterien — ganz gleichgültig, ob sie durch Immunkörper beeinflusst sind oder nicht — ebenso gut wie andere Fremdkörper (z. B. Kohlenpartikelchen) phagozytiert werden.

exstirpiert werden, ohne dass die Harmonie physiologischer Funktionen des Organismus eine wesentliche Störung erfährt. Es wird daher interessant sein, in Berücksichtigung der Koktopräzipitinogene zu untersuchen, wie weit die Funktionen der Milz bei allgemeinen Infektionen von anderen Organen resp. Geweben übernommen werden können.

Der Kernpunkt im Wesen der Phagozytose liegt kurz gesagt im **aktiven Angriff** lymphatischer Zellen auf exotische Eiweisskörper. Wenn auch korpuskuläre Elemente (Bakterien) phagozytiert werden, so kommt das daher, dass exotische Eiweisskörper in ihnen enthalten sind, resp. fortwährend von ihnen produziert werden. Die Phagozytose stellt somit nichts anderes dar, als den ersten Schritt zur intrazellulären Vernichtung exotischer Eiweisskörper. Die von PFEIFFER in den Vordergrund gestellte »*humorale Bakteriolyse*» als Grundprinzip der Immunität ist daher kein Endresultat immunisatorischer Vorgänge, sondern bloss einer der intermediären Prozesse, welche zwecks endgültiger Vernichtung exotischer Eiweisskörper auf parenteralem Wege sich abspielen, eine Tatsache, die, wie uns scheint, für die richtige Auffassung immunisatorischer Vorgänge von grösster Wichtigkeit ist.

Unsere im Vorhergehenden festgestellten Tatsachen dürften somit eine weitere beweiskräftige Stütze für die METSCHNIKOFF-sche Phagozytentheorie bilden. Namentlich sprechen unsere Ergebnisse dafür, dass die Milz als ein «*spodogenes Organ*» die wichtigste Werkstätte der Phagozyten darstellt, wo die materia peccans — nicht nur Bakterien, sondern auch viel wichtiger die gelösten bakteriellen Substanzen (Toxine) — endgültig vernichtet wird, woraus die Bedeutung dieses Organes bei allgemeinen Infektionskrankheiten erhellt. [1]

2. Ueber den Endpunkt immunisatorischer Vorgänge.

Nach den bisherigen Ansichten der Autoren hat man zu unterscheiden zwischen bakterizider und antitoxischer Immunität.

[1] Dass das lymphatische System nicht nur bei der allgemeinen, sondern auch bei der lokalen Infektion in Bezug auf die Resorption der Noxen eine grosse Rolle spielt, wurde durch MANFREDI und VIOLA, J. KOCH, MEISNER, AOYAMA etc. bestätigt. Diese Autoren haben jedoch nur mit unlöslichen Partikelchen oder korpuskulären Elementen gearbeitet, auf die Resorption **gelöster Bakterienstoffe** wurde nicht besonders acht gegeben.

Die antitoxische Immunität soll darin bestehen, dass die einverleibten Bakterientoxine durch Gegengifte (d. h. antitoxische Sera) gebunden und paralysiert werden. Dabei sollen nicht die Körperzellen, sondern nur die Körpersäfte eine direkte Rolle spielen. Auch für die bakterizide Immunität wird das Hauptgewicht nicht auf den Einfluss der Körperzellen gelegt, sondern auf die Wirkung der Körpersäfte (Alexine von BUCHNER und Lysine im Sinne PFEIFFER's). Die deutsche Immunitätslehre ist also durchaus humoral.

Selbst diejenigen Autoren, welche die Tätigkeit der Phagozyten bei der bakteriziden Immunität mehr oder weniger in den Vordergrund stellen (NEUFELD, WRIGHT, GRUBER und FUTAKI etc.), scheinen den Endpunkt immunisatorischer Vorgänge bloss **in der morphologischen Zerstörung der Mikroben** zu erblicken. Die Vernichtung der Vitalität (Bakterizidie) bezw. die morphologische Zerstörung (Bakteriolyse) der Krankheitserreger wurde bisher als der Kernpunkt der immunisatorischen Vorgänge betrachtet, wobei die löslichen bakteriellen Substanzen, welche durch Bakteriolyse oder Bakterienverdauung in die Blutzirkulation gelangen, vollständig ausser acht gelassen wurden. Unter der Bezeichnung *«intrazelluläre Verdauung»* verstand man also einzig die morphologische Zerstörung der Bakterienleiber im Protoplasma der Leukozyten im originalen Sinne METSCHNIKOFF's.[1]

In den obigen Untersuchungen mittels der Koktopräzipitinogene wurde jedoch ermittelt, dass **gelöste Substanzen bakterieller Natur** gerade so gut wie Bakterien von der Milz, d. h. von lymphatischen Zellen, aufgenommen werden. In Körpersäften, z. B. im Blutserum, liessen sich die Bakteriensubstanzen nur mit Mühe konstatieren, während der Nachweis derselben gerade im Dekokte des Blutkuchens, dem korpuskulären Bestandteile desselben, noch gut zu erbringen war.

Basierend auf den obigen Tatsachen glauben wir annehmen zu dürfen, dass weder die Vernichtung der Vitalität der Mikroben, noch die Auflösung der Bakterienleiber selbst, das Hauptmoment der Immunität ausmacht, sondern einzig die substanzielle Ver-

[1] Die meisten Autoren brauchten demnach die termini «Auflösung» und «Verdauung» der Bakterien einfach als Synonyme, ohne dabei atwa an die substanzielle Vernichtung der Toxine zu denken (z. B. WASSERMANN u. BRUCK, Deutsch. med. Woch. 1906, Nr. 12, S. 453).

nichtung bakterieller Stoffe (gelöster Toxine), welche als körperfremde Eiweisskörper vom Organismus gänzlich zum Verschwinden gebracht werden müssen. Das Ziel der immunisatorischen Vorgänge im Organismus ist also die materielle Vernichtung (bezw. Assimilation) exotischer Eiweisskörper auf parenteralem Wege. Dabei ist es ganz gleichgültig, ob die bakteriellen Substanzen in einer gelösten Form oder als lebende oder abgetötete Bakterien einverleibt werden.

Gegenüber der Ansicht von WRIGTH über die negative Phase bei der aktiven Immunisierung hat PFEIFFER (1908) mit FRIEDBERGER folgendes gesagt: «*Nun ist allerdings der Gehalt des zirkulierenden Blutes an Antikörpern als ein Masstab der Immunität zu betrachten. Aber die bakteriolytische Fähigkeit des zirkulierenden Blutes ist wohl kaum die einzige Ursache der Immunität .....*» Betrachtet man die Bakteriolyse im Sinne PFEIFFER's von dem oben zitierten Gesichtspunkte aus, so ist dieselbe weder das Ganze, noch der Endpunkt immunisatorischer Vorgänge, sondern bloss ein Teil der Vorgänge bei der Immunität, bei welcher alle Erscheinungen zu der intrazellulären Vernichtung exotischer Eiweisskörper hin konvergieren Die Bakteriolyse als Grundgesetz der Immunität aufzufassen hat also kaum einen Sinn, wenn dabei die weitere substanzielle Vernichtung der Toxine, die unserer Ansicht nach erst infolge phagozytärer Tätigkeit vor sich geht, nicht ins Auge gefasst wird. Durch die Bakteriolyse werden die Toxine nicht vernichtet, sondern lediglich in Freiheit gesetzt.

3. Ueber den klinischen Nachweis der bakteriellen Toxine in der Blutzirkulation in Form von Präzipitinogenen.

Sobald die Präzipitinogene im zirkulierenden Blute nachgewiesen werden können, kommt der Präzipitation eine klinisch-diagnostische Bedeutung zu. FORNET (1906) ging als der erste von der Ueberzeugung aus, dass dem Auftreten der Antikörper im Blutserum die Anwesenheit von antigenen Substanzen im infizierten Organismus vorausgehen muss, und somit trachtete er nach der Feststellung der Präzipitinogene im infizierten Organismus und zwar nur im Serum. So berichtete er über einige

Typhusfälle, die sich nach seiner Methode präzipitatorisch **direkt** nachweisen liessen.

Diese Feststellung von FORNET konnte indessen RUSS (1907) durch seine Versuche nicht bestätigen, dagegen erachtete er es als sichergestellt, dass «*weder in der Blutbahn eines infizierten Tierkörpers, noch im Serum eines erkrankten menschlichen Organismus Bakterienpräzipitinogen nachgewiesen werden kann*».

Aus unseren oben geschilderten Versuchen geht jedoch deutlich hervor, wie KRAUS u. LIPSCHÜTZ, DÖNITZ u. a. m. mit Recht bemerkt hatten, dass gelöste Bakteriensubstanzen ziemlich rasch aus der Blutzirkulation verschwinden. Ebenso deutlich haben wir nachgewiesen, dass gelöste bakterielle Substanzen (Bakterientoxine) in der Blutzirkulation unter Umständen in Form von Koktopräzipitinogenen zum Nachweis gebracht werden können, und zwar deutlicher im Dekokte der zelligen Bestandteile des Blutes als im Serum.

Die Befunde bei den Dekokten können, wie schon erwähnt, nicht anders erklärt werden, als dass 1. die Präzipitinogene hauptsächlich in den zelligen Elementen des Blutes enthalten sind und somit erst durch die Koktion daraus extrahiert werden, und dass 2. die Wirksamkeit derjenigen Substanzen im Serum oder im Blute, welche sich gegenüber den Präzipitinogenen antagonistisch verhalten, also Antikörper im weiteren Sinne des Wortes (S. 68) sind, durch die Koktion vernichtet wird, wodurch die antigenen Substanzen im Blute in toto isoliert werden können.

Bekanntlich verschwinden auf experimentellem Wege in die Blutbahn gebrachte, gelöste bakterielle Substanzen sehr rasch aus dem Serum. Dessenungeachtet haben wir in der Koktion des Blutkuchens ein Mittel in der Hand, dieselben nachzuweisen. In klinischen Krankheitsfällen könnte also diese Methode berufen sein, ein wichtiges diagnostisches Mittel abzugeben, besonders wenn es sich dabei um Bakteriämie (wie z. B. bei Typhus abdominalis) handelt. Bei Befunden, wie sie z. B. von RUSS festgestellt wurden, wo **Serum** von Kaninchen keine Spur von Präzipitinogenen aufwies, trotzdem 0.1 ccm desselben Serums 40000 Typhuskolonien ergab, müsste der Nachweis der Infektion bei Anwendung der Koktopräzipitinogenmethode ohne weiteres gelingen.

Dass die Sera der Tiere — während ihrer Erkrankung an Infektionen — gelöste bakterielle Substanzen enthalten können,

geht deutlich auch aus den Untersuchungen von GÆHTGENS hervor. Durch die Einverleibung von einem sogenannten «*Infektionsserum*» (GÆHTGENS) konnte nämlich dieser Autor agglutinierende Sera bekommen. FUKUHARA (1909) hat spezifische Präzipitine bei solchen Kaninchen nachgewiesen, welche mit dem «Infektionsserum» vorbehandelt waren, — ein indirekter Beweis dafür, dass das Infektionsserum Präzipitinogene enthielt. In einem solchen Falle muss man ohne Zweifel die bakteriellen Substanzen, welche im Infektionsserum enthalten sind, direkt auf dem Wege der Präzipitation nachweisen können, und zwar namentlich, wenn man sich anstatt des **Serums** der **Blutdekokte** bedient.

4. Ueber die gleichzeitige Existenz der Antigene und Antikörper in demselben Blute resp. Serum.

In unseren obigen Untersuchungen haben wir zur Genüge festgestellt, dass die Antigene im Blute vor allem in seinen zelligen Bestandteilen und selbst in Fällen, wo sie auch im Serum vorzufinden sind, stets in grösseren Mengen im Dekokte des Blutkuchens enthalten sind (siehe z. B. Tab. 110).

Nun hatten v. DUNGERN 1903, HAMBURGER u. MORO 1903, DEHNE u. HAMBURGER 1904, MERKEL 1908, UHLENHUTH u. WEIDANZ 1909, HINTZE 1910 etc. nachgewiesen, dass Antigene und Antikörper in frühen Stadien der Immunisation im Serum gleichzeitig nebeneinander vorhanden sind. Eingangs dieser Arbeit (Seite 57) haben wir bereits die Frage aufgeworfen, ob die beiden Reaktionssubstanzen, wie die genannten Autoren es annahmen, unabhängig von einander, im freien Zustande existieren, oder aber trotz dem Ausbleiben der nachweisbaren Präzipitatbildung doch gebunden sind. Wir machten dabei darauf aufmerksam, dass eine Antigen-Antikörperverbindung (Präzipitat) durch eine Aenderung der Bilanz ihrer Aviditäten, wie sie z. B. durch vermehrten Zusatz der einen der beiden Reaktionssubstanzen herbeigeführt wird, einerseits mit Antikörper, andererseits mit Antigen weitere Bindungen eingehen kann (S. 55). Das Auftreten von Präzipitaten bei der Mischung von Antiserum mit einer (antigenhaltigen) Flüssigkeit darf somit — so bemerkten wir dort bereits — nicht unbedingt zu dem Schlusse führen, dass sich das entsprechende Antigen vor der Mischung in einem freien Zustande in seinem Lösungsmedium befand, wie dies die oben-

genannten Experimentatoren getan haben.[1] Unserer Auffassung über diesen Punkt haben wir mit folgenden Worten Ausdruck verliehen:

« Höchst wahrscheinlich handelt es sich bei solchen Fällen um die von « Körpersäften » gebundenen Antigene, die also erst durch Zusatz von « Antikörpern », deren Avidität gegenüber den « Körpersäften » stärker ist, zum Nachweis gebracht werden können. Bei solchen Fällen muss die Darstellungsmethode der Präzipitinogene durch die Koktion entscheiden können, ob es sich wirklich um **freie** oder **gebundene** Antigene handelt » (Seite 57).

Nun haben wir im ersten Teile dieser Arbeit gezeigt, dass gewöhnliche Organextrakte nach der Bestrahlung mittels ultravioletter Strahlen grössere Mengen Präzipitat ergaben (Tab. 52, S. 67) und ebenso in den vorerwähnten Untersuchungen (Tab. 98 u. 101), dass derselbe Befund auch mittels der Koktion zu konstatieren ist. Diese Resultate scheinen uns dafür zu sprechen, dass Antigene und Antikörper in einem und demselben Lösungsmedium, z. B. Serum, nicht etwa in freiem, sondern in einem gebundenen Zustande vorhanden sein müssen. Wir suchen im folgenden Abschnitte durch systematische Untersuchungen weitere Belege für die Richtigkeit dieser Ansicht zu erbringen.

IV.

Der Einfluss der Koktion auf Extraktfiltrate von infizierten Organen. — Die vollständige Isolierung bakterieller Präzipitinogene durch die Koktion.

1. Versuch.

Ein Stück Leber eines an künstlicher Pneumokokkeninfektion eingegangenen Kaninchens wurde in kleine Stückchen zerschnitten,

[1] MICHAELIS u. FLEISCHMANN (1905) sind mit EISENBERG derselben Ansicht, dass Präzipitinogen und Präzipitin immer unvollständig miteinander reagieren, sodass die beiden Reaktionssubstanzen im Lösungsmedium « *nebeneinander existieren, ohne weiter reagieren zu können* » (EISENBERG 1902, zitiert nach MICHAELIS u. FLEISCHMANN, l. c. S. 546).

mit 5 Teilen Kochsalzlösung versetzt und der nach 24-stündigem Stehenlassen bei Zimmertemperatur erhaltene Extrakt durch eine Kerze filtriert. In dem Filtrate liessen sich weder lebende noch tote Pneumokokken nachweisen. Mehrere Ampullen von 5.0 ccm Inhalt wurden mit diesem Filtrat gefüllt, zugeschmolzen und sodann verschieden lang in einem siedenden Wasserbade gehalten. Zur Entfernung des infolge der Koktion geronnenen Eiweisses wurde der Inhalt jeder Ampulle durch ein gewöhnliches Papierfilter geschickt. Für die Präzipitationsversuche dienten je 0.4 ccm der Filtrate und 0.3 ccm Antipneumokokkenserum. Das Ergebnis ist in Tabelle 119 enthalten.

Tabelle 119.

Filtrat des Extraktes	Präzipitatmenge		Differenz	Prozent
	mit Antiserum	mit Normalserum		
ungekocht	12.0	9.0	3.0	100
5 Min. gekocht	4.2	0.0	4.2	140
10 » »	4.5	0.0	4.5	150
15 » »	5.5	0.0	5.5	183
30 » »	4.2 [1](?)	0.0	4.2 (?)	—
60 » »	5.2	0.0	5.2	173

2. Versuch.

Ein Kaninchen, dem 0.0005 ccm einer 24-stündigen Bouillonkultur von Pneumokokken einverleibt war, ging am 7. Tage zu Grunde. Ein 24-stündiger Extrakt der Leber (1:6) dieses Tieres wurde durch eine Kerze filtriert und wie im obigen Versuche untersucht.

Als Kontrolle diente uns ferner das Filtrat des $^1/_2$-stündigen Dekoktes desselben Leberstückes (1:6), sowie das $^1/_2$ Std. lang gekochte Filtrat der 1:6 mit Kochsalzlösung verdünnten, ursprünglichen Pneumokokkenkultur in Eierbouillon. Die Reagentien wurden je in Mengen von 0.2 ccm verwendet. Das Ergebnis fiel wie folgt aus:

[1] Das Zurückgehen der Präzipitatmenge in diesem Falle dürfte durch einen Versuchsfehler bedingt sein.

Tabelle 120.

Filtrat des Extraktes	Präzipitatmenge			Befund der Schichtprobe	
	mit Antiserum	mit Normalserum	Prozent	sofort	15 Min.
ungekocht	2.5	1.2	100[1]	0	+
5 Min. gekocht	2.3	0.0	177	0	+
10 » »	2.3	0.0	177	0	+
15 » »	2.7	0.0	208	0	+
30 » »	2.7	0.0	208	0	++
60 » »	2.7	0.0	208	0	++
Organdekokt (Kontrolle)	4.2	0.0		+	++
Kulturdekokt (Kontrolle)	3.0	0.0		+	++

Zusammenfassung der vorerwähnten Versuchsergebnisse.

1. Die ungekochten Organextrakte gaben meist grössere Niederschlagsmengen als die erhitzten, indem die ersteren auch mit Normalserum Niederschläge erzeugten, was bei Verwendung von gekochten Extrakten niemals der Fall war; mit anderen Worten, es reagieren die ungekochten Extrakte nicht spezifisch (Reaktion mit Normalserum), während die gekochten stets spezifische Präzipitate ergeben.

2. Bei länger als 15 Minuten dauernder Koktion blieben die erzeugten Niederschlagsmengen fast stationär, während eine kürzere Koktionsdauer kleinere Präzipitatmengen ergab.

3. Die durch die Koktion bedingte grösste Zunahme des Präzipitats betrug 83 % (Tab. 119) resp. 108 % (Tab. 120). Hierzu vergleiche man die Resultate der Bestrahlung mittels ultravioletten Lichtes, S. 67—68.

4. Auch bei diesen Versuchen lieferten die Organdekoktfiltrate höhere Präzipitatwerte, als die gekochten Filtrate der Organextrakte.

[1] Hierbei wurde die Differenz: 2.5—1.2 = 1.3 als die berechnete wirkliche Präzipitatmenge auf 100 gesetzt.

Die Deutung unserer Befunde.

Zum besseren Verständnis der in den obigen Tabellen wiedergegebenen Versuchsergebnisse dürfte eine graphische Darstellung derselben dienen, wobei wir als Beispiel die Zahlen der Tabelle 120 benützten (Fig. 30).

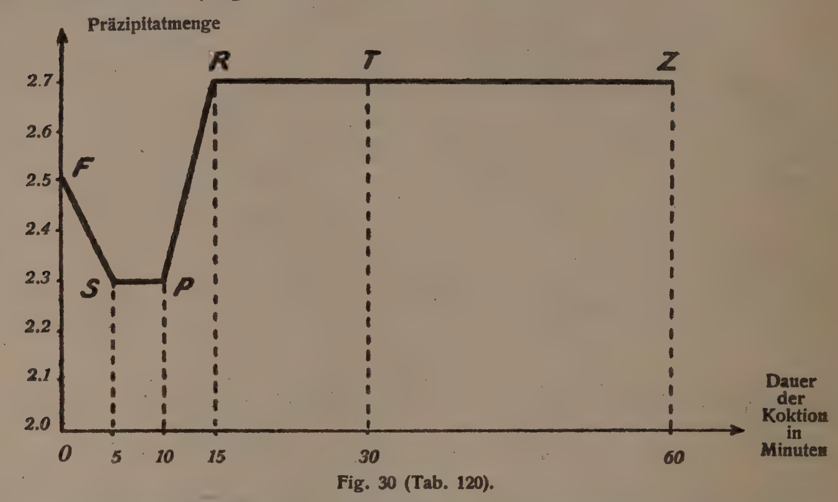


Fig. 30 (Tab. 120).

Kurve zur Demonstration der «Spezialisierung» der antigenen Flüssigkeiten durch die Koktion.

OF = Gemisch von unspezifischem und spezifischem Präzipitat.

15R = Mittels der durch 15-minutige Koktion erhaltenen, spezialisierten antigenen Flüssigkeit erzeugte grösste Präzipitatmenge.

Der Kurvenabschnitt von *F* bis *R* (FSPR) veranschaulicht die hemmende Wirkung der mit unspezifischen Substanzen verunreinigten antigenen Lösung, derjenige von *R* bis *Z* die unveränderte antigene Eigenschaft derselben bei der weiteren, 60 Minuten dauernden Erhitzung.

Die Linie *OF* veranschaulicht die mit dem ungekochten Extrakt gewonnene Niederschlagsmenge, die also sowohl spezifisches wie unspezifisches Präzipitat einschliesst. Nach der 5 und 10 Minuten dauernden Koktion fielen die Präzipitatmengen kleiner aus (Verkürzung der Linien 5 *S* und 10 *P* gegenüber *OF*), was auf das durch die Koktion bedingte Wegfallen des unspezifischen Anteiles der Niederschläge zurückzuführen ist.

Die Verlängerung der Koktionsdauer bis auf 15 Min. bedingte nun ein Ansteigen der Präzipitatmenge, wie dies durch den Kurvenabschnitt *PR* veranschaulicht ist, wobei sie den mit dem

ungekochten Extrakte erhaltenen Wert (OF) übertraf. Aus dem darauffolgenden horizontalen Verlaufe der Linie RTZ geht dann hervor, dass eine noch länger als 15 Min. (bis 60 Min.) dauernde Koktion zu keiner weiteren Erhöhung der Präzipitatmenge führte, dass also die Isolierung der Präzipitinogene eine maximale (vollständige) war.

Wir begegnen also auch hier wiederum der durch die Koktion bedingten Abspaltung der im Extrakt enthaltenen Bakterienpräzipitinogene von ihren **unsichtbaren** Verbindungen (vergl. S. 57, 68 und 134). Durch die Koktion werden nämlich ausser den Impedinen[1] noch andere antipräzipitatorisch wirkende gelöste Substanzen und auch jene Eiweisskörper zerstört, welche die unspezifischen Niederschläge bedingen. Mit andern Worten, die Koktion bewirkt die **vollständige Isolierung der Präzipitinogene** und zugleich die **Spezialisierung der antigenen Lösungen.** Es geht aus dem Gesagten weiter hervor, dass ungekochte Organextrakte zum Zwecke der Diagnose unbrauchbar sind, weil die darin enthaltenen Präzipitinogene nicht isoliert und die antigenen Lösungen nicht spezialisiert (gereinigt) worden sind.[2]

Bei der Betrachtung der obigen Tatsache werden wir an den Befund erinnert, welcher uns zu der Annahme des Vorhandenseins der Impedine in nativen Kuturfiltraten zwang. Bei Organextrakten sind jedoch die die Präzipitation hemmenden Substanzen nicht bloss bakterieller Natur, sondern sie stammen zum grössten

[1] Dass dabei nicht nur Impedine, sondern auch noch andere antagonistisch bindende Substanzen (Antikörper im weiteren Sinne des Wortes) vernichtet werden, geht aus dem weit höheren Prozentsatze der Präzipitatzunahme (83—108 %) als bei der blossen Zerstörung des Impedins (2.83 % Präzipitatzunahme) hervor (vergl. S. 68).

[2] Angesichts der unspezifischen Präzipitation haben wir bei unseren Untersuchungen über die spezifische Präzipitation besonders Gewicht auf die Spezialisierung antigener Substanzen (bakteriellen Ursprungs) mittels der Siedehitze gelegt (vergl. S. 120—121). RODET hat 1903 mitgeteilt, dass das Normalserum des Kaninchens mit dem (frischen) Filtrat der Kulturen von EBERTH'schen Bazillen Präzipitat erzeugt (l. c. S. 1631). In einem solchen Falle wird die Spezialisierung der antigenhaltigen Lösung durch die Koktion gute Dienste leisten zur Feststellung, ob es sich um eine spezifische Präzipitation handelt oder nicht, und zwar vorausgesetzt, dass die Präzipitinogene der genannten Bazillen koktostabil sind.

Teil höchst wahrscheinlich von den Geweben her. Schon die normalen Gewebesäfte scheinen einigermassen bindend, also bakterielle Stoffe zurückhaltend, zu wirken, in besonders hohem Grade ist das aber der Fall bei immunen Geweben und Organen.

Diskussion.

Ueber die Begriffe der «Verankerung» und «Bindung». — Die Wichtigkeit der Berücksichtigung der Bindungsverhältnisse bei serologischen Phänomenen.

Die Bindung zwischen den Seitenketten der Antigene und der entsprechenden Antikörper ist nach EHRLICH eine ziemlich feste, sodass dafür besondere Bezeichnungen wie «*Verstopfung*» und «*Verankerung*» verwendet werden.

Mit Hülfe der Bindungsverhältnisse zwischen Antigenen und Antikörpern haben wir gezeigt, dass es eigentlich keine sogenannte Verstopfung der Seitenketten geben kann, weil sich Antigen und Antikörper je nach den verschiedenen Mengenverhältnissen, in denen sie zusammengebracht werden, in anderen Proportionen verbinden. Der Begriff der «*Verstopfung*» involviert jedoch eine in ihrem Zusammenhang von dem Mischungsverhältnisse unabhängige Antigen-Antikörperverbindung, also einen Endzustand, über den hinaus eine Gehaltveränderung einer solchen Verbindung an einer der beiden Komponenten unmöglich ist. Wir haben nachgewiesen, dass eine solche Auffassung nicht zu Recht bestehen kann: Es gibt keine Verstopfung, sondern nur Bindungen verschiedenen Grades (vergl. die Bindungstypen des 1., 2. und 3. Bindungsmodus, S. 100 ff).

Auch den Begriff der «*Verankerung*» wollen wir aus unserer Terminologie ausschalten, indem er für unsere Anschauungen über das Wesen der Antigen-Antikörperverbindung als nicht glücklich bezeichnet werden muss; denn unter «*Verankerung*» muss man sich notwendigerweise eine sehr stabile Bindung vorstellen, was zu dem leicht dissoziierbaren Verhalten dieser Verbindungen gar nicht passt. Wir kennen nur den Begriff der Bindung.

Nun sind WEIL und seine Mitarbeiter (TOYOSUMI, SPÄT) der Ansicht, dass zwischen gelösten Antigenen und Antikörpern keine Verankerung (also Bindung) eintritt. WEIL und SPÄT (1911)

äusserten sich z. B. folgendermassen: «*Eine Verankerung tritt erst dann ein, wenn das Antigen in korpuskularer Form (als Präzipitat*[1] *oder als Vollbakterien) vorliegt*» (l. c. S. 63).

Die Autoren zeigten nämlich, dass durch Erhitzung (1 St. bei 72 ° C) geronnenes antigenes Eiweiss an sich die Präzipitine in derselben Weise absorbierte, wie bei Anwesenheit des gelösten normalen Antigens und schlossen daraus, «*dass das Antigen mit dem Präzipitin* (beide in gelöstem Zustande) *in keiner Weise in Verankerung getreten war*». Sie gaben ferner an, dass wenn ein geronnenes Antigen mit einem gelösten Antigen-Antikörpergemisch vermengt und nach einer gewissen Zeit abzentrifugiert wird, dann das Zentrifugat nicht beim Antigenzusatz, jedoch beim Präzipitinzusatz die verloren gegangene komplementbindende Fähigkeit wieder erlangt (l. c. S. 70). Daher kamen sie zum folgenden Schluss: «*Die Verankerung des Immunkörpers bildet also nicht — wie es die Seitenkettentheorie verlangt — die Bedingung der spezifischen Reaktion* (d. h. in diesem Falle die der Komplementablenkung), *sondern ist eine sekundäre Erscheinung im Verlaufe derselben*». WEIL scheint somit die Bindung zwischen gelösten Antigenen und gelösten Antikörpern in Abrede zu stellen, indem er mit seinen Mitarbeitern meint, dass die Bindung nur zwischen unlöslichen (amorphen oder geformten) Antigenen und gelösten Antikörpern bestehe.

Auch F. KRAUSS (1913) stellte sowohl mit sensibilisierten als auch unsensibilisierten Bakterien gleichsinnige Untersuchungen wie WEIL u. SPÄT an und sprach sich folgendermassen aus: «*Da schliesslich die Bakterien, die mit erhitztem Serum behandelt waren, den Extrakt intakt lassen ....., ... diese also bereits stark sensibilisierten Bakterien hingegen aus dem Extrakt-Immunserum-Gemisch die Immunkörper quantitativ binden ....., ... so geht daraus wohl mit Sicherheit hervor, dass eine Bindung zwischen Extrakt und Immunserum vorher nicht bestand. Den nachträglich hinzugefügten Bakterien, deren bindende Gruppen ja be-*

[1] Hier ist darauf hinzuweisen, dass wir unter Präzipitat eine Verbindung zwischen Antigen und Antikörper verstehen, wobei wesentlich der letztere den sichtbaren Anteil desselben bildet. Das Präzipitat lässt sich nicht mit Antigen identifizieren, weil dasselbe immunisatorisch amphoter, also je nach Umständen bald als Antikörper, bald als Antigen zu funktionieren imstande ist (vergl. S. 78, sowie den XII. Abschnitt des II. Teiles).

setzt sind, kann man wohl kaum noch eine derartig starke Avidität zuschreiben, dass sie die bereits an die freien Rezeptoren des Extraktes gebundenen Immunkörper wieder losreissen» (l. c. S. 470). Dieser Autor schreibt, wie oben zitiert, an Stelle von «Verankerung» bloss «Bindung» und stellt dieselbe bei gelösten Reaktionssubstanzen in Abrede.

Solche Untersuchungsergebnisse scheinen mit unserer Auffassung in Widerspruch zu stehen, wonach sich die Bindung zwischen den beiden gelösten Reaktionssubstanzen viel vollkommener vollzieht, als zwischen ungelösten antigenen Substanzen und gelösten Antikörpern (vergl. die Diskussion über die drei Formen der Antigen-Antikörperverbindungen, sowie die über die lytische Erscheinung als die Vorstufe zur echten Antigen-Antikörperverbindung etc., S. 146—158).

Der scheinbare Widerspruch wird jedoch ohne Schwierigkeiten gelöst, sobald folgende Umstände berücksichtigt werden:

1. Antigen-Antikörperverbindungen aller Formen (S. 147) sind nicht stabil, sondern insofern labil, als sie sich je nach Umständen in verschiedenen Graden dissoziieren (Fig. 4, S. 82; Fig. 9, A. u. B, S. 117—118) oder von neuem entweder mit Antigen oder mit Antikörper verbinden, d. h. **amphoter** funktionieren (S. 78—82).

2. Antigen-Antikörperverbindungen verschiedenen Grades im gelösten Zustande lassen sich nicht abzentrifugieren, während gelöste Antigene resp. Antikörper bei Verwendung von abzentrifugierbaren Antagonisten (geronnenem antigenem Eiweiss, antigenen Zellen, antikörperhaltigen unlöslichen Materialien etc.) in gebundenem Zustande aus dem Lösungsmedium herausgenommen werden können.

Werden also mit Antikörper beladenes, geronnenes antigenes Eiweiss oder antigene Bakterien resp. Zellen in ein gelöstes Antigen-Antikörpergemisch hineingebracht und nach einiger Zeit abzentrifugiert, so werden dem gelösten Antigen-Antikörpergemisch **je nach den Bindungsverhältnissen** entweder Antigen- oder Antikörpermoleküle entzogen, sodass nachher die Abgüsse je nach ihrem Gehalt an übrigbleibenden Reaktionssubstanzen in Bezug auf die Komplementablenkung verschiedenes Verhalten aufweisen (vergl. Fig. 31 und 32). Dabei gelangt man nicht zu dem Schlusse, dass sich Antigen und Antikörper im gelösten Zustande nicht verbinden.

Wir sind also der Ansicht, dass sich die Reaktionssubstanzen auch im gelösten Zustande verbinden, infolge dessen je nach Umständen die Komplementablenkung, Anaphylaxie, Präzipitation etc. hervorgerufen wird (verg. S. 134).

Auch die Tatsache, dass die Antigenmenge, welche in klar filtrierten Extrakten infizierter Organe enthalten ist, erst nach der Bestrahlung mittels ultravioletten Lichtes (S. 67—68) oder nach der Koktion, wie oben gezeigt, in vollem Masse zum Nachweis gebracht werden kann, bildet ein weiteres Argument dafür, dass die Reaktionssubstanzen trotz dem Gelöstsein doch miteinander verbunden sind.

NB. Im ersten Teile dieser Arbeit haben wir die Begriffe der serologischen Attraktionskraft (Affinität) und der Avidität präzisiert und darauf hingewiesen, dass der Vergleich der Attraktionskraft einer löslichen antigenen Substanz (X) mit derjenigen einer unlöslichen (Y) nur dann ermöglicht wird, wenn die beiden gleichzeitig im selben Medium mit Antikörper in Kontakt gebracht werden, weil sonst die Aenderungen der Bindungsphasen vielfach unsere Befunde trüben (vergl. S. 143). Hätten also z. B. WEIL u. SPÄT, KRAUSS, ROSENTHAL etc. eine antigene Mischung, welche aus löslichem (an sich nicht sedimentierbarem) und nicht löslichem (zentrifugierbarem) Antigen zusammengesetzt ist, mit homologem Antikörper vermischt, so hättcn sie wohl mit v. DUNGERN, LANDSTEINER u. STURLI, LONDON, NEISSER u. SHIGA, NEISSER u. WECHSBERG, LIPSTEIN etc. Tatsachen konstatieren können, die dafür sprechen, dass die Bindung zwischen den gelösten Reaktionssubstanzen gegenüber der Zell-Antikörper- resp. Zell-Antigenverbindung in vollständiger Weise sich vollzieht. Wenn dem so ist, so ergibt sich weiter als Schlussfolgerung, dass die gelösten Reaktionssubstanzen imstande sind, ihre Antagonisten von ungelösten Reaktionssubstanzen (Zellen) abzulenken (vergl. S. 150—156).

Dass sich die Befunde von WEIL, KRAUSS etc. völlig mit der Anschauung in Einklang bringen lassen, dass Antigen und Antikörper gerade im gelösten Zustande sich auch miteinander verbinden müssen, ergibt sich ferner aus den folgenden symbolischen Darstellungen (Fig. 31 u. 32).

Fig. 31.

Zur Erklärung der Befunde von WEIL u. SPÄT.

Unsere Auffassung:

I *a* = Eine Antigen-Antikörpermischung im gelösten Zustande, welche imstande ist, Komplement zu absorbieren. Diese Fähigkeit schreiben wir den Verbindungen 1, 2 und 3 zu, während dieselbe der Verbindung 4 wegen ihrer zu starken Beladung mit Antigenmolekülen nicht zukommt. (Es ist bekannt, dass bei einer zu grossen Antigendosis serologische Erscheinungen, wie Agglutination, Präzipitation, Komplementablenkung etc., gehemmt werden).

b = Geronnenes antigenes Eiweiss, welches mit *a* vermengt wird.

c = Ein Antigen-Antikörperkomplex, welcher aus *b* und den Verbindungen 1, 2 und 3 von *a* besteht, indem es zwischen den Antikörpermolekülen der letzteren und dem Antigenpartikelchen *b* zur Bindung kommt. Dabei bleibt die Verbindung 4, ohne weitere Bindungen einzugehen, im lösenden Medium bestehen.

WEIL u. SPÄT's Auffassung:

I *a'* = Eine Antigen-Antikörpermischung in gelöstem Zustande, wobei eine gegenseitige Bindung der Antagonisten nicht stattfindet. Doch kommt derselben trotzdem die Fähigkeit zu, Komplement zu binden.

(Ueber die durch Ueberschuss des Antigens bedingte Hemmung der Komplementablenkung liegen die Beobachtungen von FLEISCHMANN, MICHAELIS, MORESCHI, LIEFMANN etc. vor, vergl. FLEISCHMANN, Zeitschrift f. klin. Medizin, Bd. 59, S. 520.)

b' = Geronnenes antigenes Eiweiss, welches mit *I a'* vermengt wird.

c' = Durch Bindung der Antikörpermoleküle an das geronnene antigene Eiweiss zustandegekommene unlösliche Verbindung.

d = Die gleiche Verbindung, die bei *a* mit 4 bezeichnet worden ist und nach der Abzentrifugierung des Komplexes *c* in der Lösung übrig bleibt. Wie erwähnt, fehlt ihr die Fähigkeit, Komplement abzulenken. Mittels der über dem Sediment *c* stehenden Flüssigkeit lässt sich also im Gegensatze zum ursprünglichen Antigen-Antikörpergemisch *a* das Phänomen der Komplementablenkung nicht mehr erzeugen.	*d'* = Nach Abzentrifugierung der Verbindung *c'* im Lösungsmedium zurückbleibende gelöste Antigenmoleküle. Durch die Entfernung der Antikörpermoleküle aus der ursprünglichen Mischung hat diese ihr komplementbindendes Vermögen eingebüsst.
IIa = Die oben erwähnte überstehende Flüssigkeit, welche bloss die Verbindung *Ia* 4 resp. *Id* enthält.	*IIa'* = Dasselbe Zentrifugat wie *Id'*.
b = Eine gewisse Anzahl Antigenmoleküle, mit welchen *IIa* versetzt wird.	*b'* = Eine gewisse Anzahl Antigenmoleküle, mit welchen *Id'* resp. *IIa'* versetzt wird.
c = Durch den obigen Antigenzusatz entstandene Antigen-Antikörperverbindung, welche noch hochgradiger als *Id* mit Antigenmolekülen beladen ist und daher umso mehr unfähig bleibt, Komplement abzulenken.	*c'* = Summe der Antigenmoleküle. Eine solche ausschliesslich Antigenmoleküle enthaltende Lösung kann natürlich Komplement nicht ablenken.
d = In der Lösung isoliert bleibendes Antigenmolekül.	
IIIa = Dasselbe Untersuchungsmaterial wie *IIa*.	*IIIa'* = Dasselbe Zentrifugat wie *Id'* resp. *IIa'*.
b = Zusatz von Antikörpermolekülen.	*b'* = Antikörpermoleküle, welche zum Zentrifugat *IIIa'* gesetzt werden.
c = Durch den obigen Antikörperzusatz entstandene Antigen-Antikörperverbindungen, denen infolge erhöhtem Antikörpergehalt die Fähigkeit zukommt, Komplement abzulenken.	*c'* = Durch den Antikörperzusatz entstandenes, gelöstes Antigen-Antikörpergemisch, dem als solchem [analog demjenigen von *Ia'*] eine komplementbindende Fähigkeit innewohnt.

Aus dieser Gegenüberstellung der Auffassung von WEIL und SPÄT mit unserer Erklärungsweise dieser Befunde ergibt sich, dass sich dieselben auch ohne die Annahme, dass sich Antigen und Antikörper im gelösten Zustande nicht verbinden, auf ganz ungezwungene Weise erklären lassen.

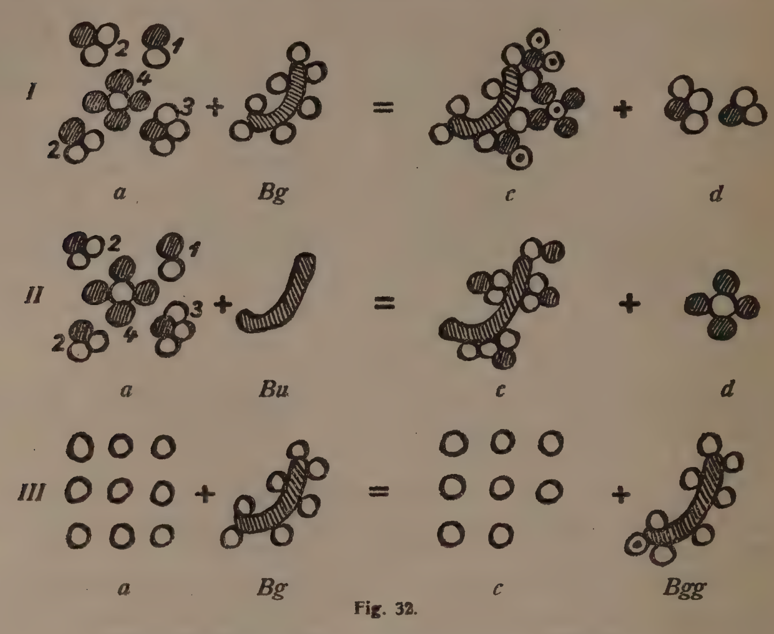


Fig. 32.

Zur Erklärung der Befunde von F. KRAUSS.

Ia = Ein «*Extrakt-Immunserum-Gemisch*», welches gelöste Antigen-Antikörperverbindungen verschiedenen Grades enthält. Nach KRAUSS sind solche Verbindungen nicht vorhanden (s. Fig. 31, *Ia'*).

Bg = Ein mit normalem Antiserum in einem anderen Reagensglas (d. h. in einem anderen Mischungsverhältnisse) «*abgesättigtes*» und dann abzentrifugiertes Bakterium, welches jetzt mit dem oben erwähnten Gemisch *a* versetzt wird.

c = das Resultat eines neuen Mischungsverhältnisses: Von den in *a* enthaltenen Antigen-Antikörperverbindungen sind nun die weniger mit Antikörpermolekülen beladenen mit *Bg* verbunden. So hat *Bg* weitere 4 Antikörpermoleküle gebunden.

d = Antigen-Antikörperverbindungen, welche nach der Sedimentierung von *c* in der überstehenden Flüssigkeit übrig bleiben, jedoch weniger energisch als die ursprüngliche Flüssigkeit (*a*) Komplement binden.

IIa = *Ia*.

Bu = Normales Bakterium, welches nicht mit Antikörpern verbunden ist («*unsensibilisiertes*» Bakterium).

c = Das Resultat der Vermischung von *a* mit *Bu*. Die Antigen-Antikörperverbindungen 1, 2 und 3 verbinden sich mit *Bu*.

d = Eine Antigen-Antikörperverbindung, die nach der Abzentrifugierung von *c* in der überstehenden Flüssigkeit übrig bleibt, die jedoch nicht mehr fähig ist, Komplement abzulenken.

IIIa = Eine bestimmte Menge Antiserum mit einer bestimmten Anzahl Antikörpermolekülen.

Bg = In einem andern Reagensglas «*gesättigtes*» Bakterium, welches jetzt mit *IIIa* in Kontakt gebracht wird. Je nach den Aviditätsverhältnissen können sich jetzt entweder Antikörpermoleküle vom *Bg* dissoziieren und in das Antiserum *IIIa* übertreten oder umgekehrt Antikörpermoleküle aus dem Antiserum *IIIa* an das Bakterium *IIIBg* sich binden.

c = Um ein Molekül Antikörper ärmer gewordenes Antiserum, wobei in den Aviditätsverhältnissen von *IIIc* und *III Bgg* Gleichgewicht eingetreten ist.

Bgg = Mit normalem Antiserum abgesättigtes Bakterium, welches sich von *IBg* resp. *IIIBg* nur dadurch unterscheidet, dass es noch ein Molekül Antikörper mehr aufgenommen hat, weil *IIIBg* sich in einem anderen Mischungsverhältnisse mit Antikörpermolekülen befindet, als früher. Wäre der Antikörper von *IIIa* mit einer gewissen Dosis Antigen verbunden, wie bei *Ia*, so hätte *III Bg* noch mehr Antikörpermoleküle aufgenommen, wie es z. B. bei *Ic* der Fall ist.

Krauss konstatierte, «*dass sich die sensibilisierten Bakterien genau so verhalten wie die unsensibilisierten, trotzdem es zu einer Absättigung ihrer bindenden Gruppen gekommen ist*» (l. c. S. 461). Dieses Verhalten dürfte durch die obigen Darstellungen *I* und *II* erklärt sein. Indessen ist zu erwarten, dass das Zentrifugat *Id* unter Umständen noch Komplement abzulenken imstande ist, während diese Fähigkeit dem Zentrifugat *IId* entgeht.

Auch meinte Krauss, dass die «*Anwesenheit des Extraktes die Bindungskraft der sensibilisierten Bakterien erhöht, also genau das Gegenteil von dem, was eigentlich erwartet wurde*» (l. c. S. 461). Die Erklärung für diese scheinbar paradoxe Erscheinung dürfte in den Figurenreihen *I* und *III* enthalten sein. Es ist dies nur dann möglich, wenn angenommen wird, dass Antigen und Antikörper im gelösten Zustande nicht isoliert nebeneinander vorhanden sind, sondern sich verbinden, wie es z. B. bei *Ia* illustriert ist (vgl. S. 57, 68, 134 und 259).

V.

Die Spezifizität der Präzipitation. — Die präzipitatorische Diagnose unbekannter Bakteriengifte mittels der bekannten Antisera.

1. Prüfung mit Antipneumokokkenserum.

Von einer Anzahl Bakterienstämme wurden nach 24-stündiger Kultivierung [1] und 1/2-stündiger Koktion in gewöhnlicher Weise

[1] Es wurden Pneumokokken in Eierbouillon, Gono- und Meningokokken auf Ascitesagar und die anderen in gewöhnlicher Bouillon gezüchtet.

Filtrate bereitet. Für die Prüfung dienten 0.5 ccm der beiden Reagentien. Das Ergebnis ist in Tabelle 121 zusammengestellt.

Tabelle 121.

Kulturfiltrate	Präzipitatmenge	Schichtprobe (15 Minuten)
Pneumokokken (Stamm Lifke)	23.0	+++
Meningokokken	0.0	0
Polyvalente Gonokokken	Spur	0
Streptokokken	0.0	0
Typhusbazillen	0.0	0
Unbekannte Diplokokken	0.0	0

2. Prüfung mit Antigonokokkenserum.

Tabelle 122.

Kulturfiltrate	Präzipitatmenge	Prozent	Schichtprobe (15 Minuten)
Gonokokken	9.0	100.0	+++
Meningokokken	2.8	31.0	+
Pneumokokken	Spur	ca. 5.0	0

3. Prüfung mit Antimeningokokkenserum.

Tabelle 123.

Kulturfiltrate	Präzipitatmenge	Prozent	Schichtprobe (15 Minuten)
Meningokokken	36.0	100.0	+++
Gonokokken	6.0	16.6	+
Pneumokokken	0.0	0.0	0

4. Prüfung mit Antityphusseren.

a) Die Ergebnisse der Schichtproben.

Tabelle 124.

Reaktionssubstanzen		Ausfall der Reaktion			
Kulturfiltrat	Antiserum	sofort	15 Min.	60 Min.	17 Stunden
Typhus . . .	Typhus . . .	++	+++	+++	ND. viel
Paratyphus B .	Typhus . . .	0	0	±	ND. wenig
Coli	Typhus . . .	0	0	±	ND. Spur
Pneumokokken	Typhus . . .	0	0	0	0
Paratyphus B .	Paratyphus B .	+++	+++	+++	ND. viel
Paratyphus A .	Paratyphus B .	0	+	++	ND. mässig
Coli	Paratyphus B .	0	0	±	ND. wenig
Pneumokokken	Pneumokokken	++	+++	+++	ND. viel
Typhus . . .	Pneumokokken	0	0	0	0
Coli	Pneumokokken	0	0	0	0

b) Die Ergebnisse der Präzipitometrie.

Tabelle 125.

Reaktionssubstanzen		Präzipitatmenge	
Kulturfiltrat	Antiserum	Ablesung	Prozent
Typhus	Typhus	13.5	100.0
Coli	Typhus	0.8	5.9
Paratyphus B . . .	Paratyphus B . .	9.5	100.0
Coli	Paratyphus B . .	2.0	21.0
Typhus	Typhus	8.0	100.0
Paratyphus B . . .	Typhus	3.0	37.5
Paratyphus B . . .	Paratyphus B . .	8.0	100.0
Typhus	Paratyphus B . .	4.0	50.0
Paratyphus B . . .	**Paratyphus B** . .	10.5	100.0
Paratyphus B . . .	**Typhus**	3.0	28.5
Paratyphus B . . .	**Paratyphus A** . .	8.0	76.0

Die Deutung unserer Befunde.

Aus den obigen Ergebnissen geht hervor, dass die verwendeten Antisera von Gonokokken, Pneumokokken, Meningokokken, Typhusbazillen, Paratyphusbazillen A u. B insofern spezifisch

waren, als sie nicht nur mit den entsprechenden Präzipitinogenen, sondern auch mit gelösten Substanzen verwandter Bakterien Präzipitate bildeten, also auch in ausgesprochener Weise die «Gruppenreaktion» ergaben.

In dieser quantitativen Ermittelung des Anteiles spezifischer Präzipitinogene bei den verschiedenen Bakterienarten haben wir nun ein weiteres bedeutendes Kriterium zur Feststellung ihrer verwandtschaftlichen Beziehungen. So geht z. B. aus diesen Befunden hervor, dass Gonokokken und Meningokokken als ziemlich nahe verwandt anzusehen sind, während Pneumokokken davon weit abstehen, indessen scheinen sie den Gonokokken näher zu sein, als den Meningokokken. Dieser Befund steht auch mit dem der rein bakteriologischen Untersuchungen im Einklange, wonach sich die beiden ersteren als sehr nahe verwandt zeigen.

Gar keine näheren Beziehungen waren nun zwischen den Bakterien der Coligruppe und den Pneumokokken festzustellen. Dieses Verhalten dürfte insofern für die Diagnose zu verwerten sein, als sich nun die fieberhaften Erkrankungen bei Typhus und Pneumonie mittels der Koktopräzipitinogene unterscheiden lassen. Die Colibazillen sind sodann in einem höheren Grade den Paratyphusbazillen B verwandt als den Typhusbazillen. Der Verwandtschaftsgrad des Bact. typhi zu dem Bact. coli comm. erwies sich dabei als sehr gering und zwar in Zahlen ausgedrückt wie etwa 100:6, während derselbe zwischen Paratyphusbazillus B und Colibazillen wie 100:21 ausmachte. Andererseits ergaben die Typhusbazillen einen nahen Verwandtschaftsgrad mit den Paratyphusbazillen B und zwar das Verhältnis 100:38 beim Gebrauch von Typhusserum und 100:50 beim Gebrauch von Paratyphusserum als Indikator. Noch bedeutend näher stehen sich sodann Paratyphusbazillen A und B (100:76), während Typhusbazillen von diesen beiden ziemlich weit entfernt sind (100:76:28,5), siehe Tabelle 125.

Durch die obigen Beispiele dürfte zur Genüge gezeigt worden sein, dass wir dank der Spezifizität der Präzipitation verwandte Bakterien zu erkennen und sogar den Grad der Verwandtschaft zahlenmässig anzugeben imstande sind.

Diskussion.

Ueber die immunisatorische Spezifizität. — Die Wichtigkeit der Gruppenreaktion.

Der Begriff der Spezifizität, welche bei den immunisatorischen Reaktionen, wie der Agglutination, Präzipitation, Lysis etc. zu beobachten ist, scheint unter den Autoren nicht ein übereinstimmender zu sein. Unserer Auffassung nach ist die immunisatorische Spezifizität, wie schon erwähnt (S. 140—141), mit der Artspezifizität[1] der antigenen Substanzen, somit auch mit der Gruppenreaktion, eng verbunden. Spezifizität ohne Gruppenreaktion ist keine Spezifizität im Sinne der Immunität.

Nun scheint die grosse Mehrzahl der Autoren geneigt zu sein, bei einer diagnostischen Methode die Spezifizität abzusprechen, wenn dabei die Gruppenreaktion, die doch als ein Argument der spezifischen Reaktion angesehen werden muss, ebenfalls zu Tage tritt.

So erwies sich die ASCOLI'sche Thermopräzipitinmethode Autoren wie FINZI, RUPPERT, MARKOFF, FLORIS, RONCAGLIO, ISABOLINSKY u. PATZEWITSCH etc. wahrscheinlich deshalb als unbrauchbar, weil sich dabei intensive Gruppenreaktionen störend bemerkbar machten.

Dementsprechend halten einige Autoren diejenigen Befunde, wobei keine Gruppenreaktion zu konstatieren ist, eben für ganz spezifische. LECLAINCHE u. VALLÉE (1901) haben z. B. mit eiweisshaltigem Harn Antisera hergestellt und sagten dazu folgendes: « *L'action du sérum est rigoureusement spécifique: elle s'exerce seulement sur les albumines transsudées contenues dans certains liquides pathologiques, et elle n'est constatée qu'à l'égard des albumines employées pour la préparation des animaux producteurs du sérum* » (l. c. S. 52—53).

FORSSMAN (1911) hat durch Vorbehandlung von Kaninchen mittels Meerschweinchenorgane ein gegen Schafsblut gerichtetes hämolytisches Serum erhalten, welches nach ihm insofern ganz spezifisch sei, als es gegen Ochsenblut wirkungslos ist, d. h. als es keine Gruppenreaktion aufweist, was unserer Ansicht nach

[1] ZUPNIK (1905) meint, dass » *sämtliche heute bekannten Immunitätsreaktionen nicht art-, sondern gattungs-spezifisch sind* «. Wir gehen darauf nicht ein. Genug, dass die immunisatorische Spezifizität ein natürliches System der Organismen aufweist.

eben dafür spricht, dass dieses Serum nicht ein immunisatorisch spezifisches, sondern ein eigenartiges, giftiges, pseudoantitoxisches ist. DOERR u. PICK (1913) haben es mit Recht als «*auffallend*» bezeichnet, dass bei solchen Hämolysinen keine Artspezifizität zu konstatieren ist (vergl. S. 121).

Der irrtümlichen Vorstellung über die immunisatorische Spezifizität, dass sie ohne Gruppenreaktion isoliert vorkommen müsse, ist es zuzuschreiben, dass der Feststellung einer richtigen Gruppenreaktion bis anhin keine Beachtung geschenkt wurde. So haben z. B. v. LIEFMANN u. v. FENYVESSY (1907—1908) Hämagglutinine und Hämolysine von Immunseren isoliert und bei dem Nachweis der Spezifizität derselben keine Artspezifizität bezw. die Gruppenreaktion angegeben (l. c. S. 277).

Nach NOLF (1900) präzipitiert ein Globulin-Serum nur mit Globulin, aber gar nicht mit anderen artspezifischen Eiweisskörpern. Dagegen haben L. CAMUS, LINOSSIER u. LEMOINE, UMBER, NUTTALL, UHLENHUTH, M. ASCOLI, HAMBURGER etc. die Artspezifizität konstatiert (vergl. S. 28).

LEERS (1910) hat sich bei den Studien über die Spezifizität der Serumpräzipitine und der Erythropräzipitine folgendermassen geäussert: «*Es ist, wie NEISSER und SACHS sagen, keine wissenschaftliche Folgerung aus der Untersuchung, sondern ein je nach den Umständen mehr oder weniger berechtigter Wahrscheinlichkeitsschluss, wenn beide Untersuchungen in positivem Sinne ausfallen*». Diesem Autor, wie den meisten anderen, scheint also der Begriff der immunisatorischen Spezifizität beim Auftreten der Gruppenreaktion nicht klar vorstellbar zu sein. Es mag daran vor allem die grobe, mehr qualitative Untersuchungsmethode (Mischprobe oder Schichtprobe), der sie sich bedienten, schuld gewesen sein.[1]

Sobald die Ergebnisse der Untersuchungen quantitativ — d. h. zahlenmässig ausgedrückt, so dass dieselben graphisch dargestellt und etwaige Beobachtungsfehler dadurch kontrolliert werden können, wie wir dies bei unseren Untersuchungen gezeigt haben, dürfte ihnen die wissenschaftliche Basis nicht mehr abzusprechen

[1] Indessen meinten MÜLLER-GAEHTGENS-AOKI (1910), die sich ausschliesslich der Ringprobe bedienten, dass der Unterschied zwischen der spezifischen und nichtspezifischen Präzipitation ein so offenbarer ist, dass «*die diagnostische Verwertbarkeit der Präzipitinreaktion nicht in Frage gezogen werden konnte*».

sein. THÖNI u. THAYSEN (1914) haben z. B. den Verwandschaftsgrad zwischen Weizen, Roggen und Gerste mittels der Präzipitometrie eindeutig nachweisen können, was natürlich nur durch eine quantitative Untersuchungsmethode möglich war.

NUTTALL (1902) hatte auf präzipitometrischem Wege Sera verschiedener Tiere untersucht, um dadurch ihren biologischen Verwandtschaftsgrad festzustellen und ziemlich übereinstimmende Resultate erhalten (l. c. S. 827). Dabei wurden die Präzipitate nicht abzentrifugiert, sondern während 48 bis 62 Stunden absetzen gelassen.[1]

NB. H. J. HAMBURGER (1905) bemerkte mit Recht folgendes: « *Eine genaue zuverlässige Methode zur quantitativen Bestimmung geringer Präzipitatmengen dürfte nicht nur für die Differenzierung biologisch verwandter Eiweissarten willkommen sein, sie beansprucht auch unser Interesse deshalb, weil sie uns in den Stand setzt, ganz im allgemeinen die quantitativen Verhältnisse bei der Präzipitinreaktion messend zu verfolgen. Und das wieder ist nicht bloss von Bedeutung für Kenntnis der Präzipitinreaktion an sich, sondern auch für die Bindungsfrage von Toxin-Antitoxin im allgemeinen, in der die Präzipitinreaktion einen besonderen Fall bildet. Dieser Fall bietet aber ganz besondere Vorteile bei der Untersuchung dar, indem es bei den bis jetzt erforschten Toxin-Antitoxinreaktionen kaum möglich war, die Verbindung genau zu dosieren.* » (l. c. S. 539—540.)

Die Spezifizität der immunisatorischen Reaktionen kann somit nur dann als festgestellt betrachtet werden, wenn die Artspezifizität, also sowohl die Haupt- als auch die Gruppenreaktion genau präzipitometrisch nachgewiesen ist.

---

[1] H. SCHUR (1904) berichtete über eine präzipitometrische Untersuchungsmethode, wobei die Präzipitate abzentrifugiert werden. Der Autor machte jedoch über die von ihm befolgte Technik keine näheren Angaben (l. c. S. 630 ff).

Die von H. J. HAMBURGER 1905 beschriebene präzipitometrische Untersuchungsmethode ist dagegen eine weit fortgeschrittenere und genauere. Das von ihm angegebene Röhrchen sieht unserem Präzipitometer sehr ähnlich aus. Der Abbildung nach (l. c. S. 540) scheint dasselbe auch mit Doppelskala versehen zu sein, obwohl HAMBURGER darüber keine besondere Bemerkung machte. Ein Teilstrich seines Röhrchens entspricht 0.0002 ccm, während derselbe bei unserem Präzipitometer 0.0007 ccm angibt. Die Dauer und Tourenzahl bei der Zentrifugation sind fast dieselben wie bei unseren Versuchen (vergl. S. 9—11).

An dieser Stelle möchten wir noch einmal betonen, dass wir es für sehr wichtig halten, dass gleich grosse Präzipitatpartikelchen kurz vor der Zentrifugation im Medium möglichst gleichmässig verteilt werden, damit physikalische Momente bei der Zentrifugation sich möglichst gleichmässig geltend machen (vergl. S. 8), was bis jetzt von anderen Experimentatoren nicht berücksichtigt wurde.

VI.

Versuche über die Ausschaltung der Gruppenreaktion durch Verwendung von „Thermopräzipitin“.

Bekanntlich basiert die Gruppenreaktion eben auf der Spezifizität der Reaktionssubstanzen. Manche Autoren, wie z. B. OBERMAYER u. PICK etc., fassen dagegen den Begriff der «Spezifizität» in anderem Sinne auf, indem sie den Präzipitinogenen und Präzipitinen dieselbe absprechen, wenn sie die Gruppenreaktion aufweisen.

Will man nun bloss die Hauptreaktion ohne die Gruppenreaktion, so kann dies gewöhnlich durch passende Verdünnung der antigenen Lösungen geschehen, weil dabei die relativ schwachen Nebenreaktionen nicht mehr zum Vorschein kommen können.

Ebenfalls können die Gruppenreaktionen auch durch Verdünnung der Antisera zum Verschwinden gebracht werden. Da sich jedoch die verdünnten Antisera meist infolge des verminderten spezifischen Gewichtes für die Schichtprobe nicht eignen, so schien es uns angezeigt, nach einer anderen Methode zu suchen, bei der die Verdünnung der Antisera umgangen werden kann. Wir verwendeten zu diesem Zwecke inaktivierte Antiseren («Thermopräzipitine», S. 174), welche, wie wir im ersten Teile dieser Arbeit nachgewiesen haben, zum Zustandekommen der Präzipitation eine starke Avidität der antigenen Substanzen erfordern (S. 169). Gestützt auf dieses Verhalten haben wir die nachstehenden Versuche ausgeführt.

1. Versuch.

Eine gewisse Menge von Antigonokokkenserum wurde in zwei gleich grosse Portionen geteilt, wovon die eine bei 55° C ½ Stunde lang erhitzt wurde, während die andere ohne jede Vorbehandlung blieb. Das Ergebnis der Schichtprobe war folgendes:

Tabelle 126.

Antigene Filtrate von	Antigonokokkenserum			
	frisches		erhitztes (Thermopräzipitin)	
	15 Min.	3 Std.	15 Min.	3 Std.
Gonokokkenkultur	+	+++	+	+++
Meningokokkenkultur	0	++	0	0

Nach diesem Befunde scheinen also die Thermopräzipitine zum Zwecke der Ausschaltung der Gruppenreaktion geeignet zu sein.

2. Versuch.

Typhusserum und Paratyphus-B-Serum dienten hierbei zur Prüfung, wobei die Versuchsanordnung genau dieselbe wie im obigen Falle war. Die Ergebnisse sind in Tabelle 127 enthalten.

Tabelle 127.

Reaktionssubstanzen		Befund der Schichtproben			
Kulturfiltrat	erhitztes Serum	sofort	5 Min.	15 Min.	17 Std.
Typhus	Typhus	+	+	++	ND.
Paratyphus B . . .	Typhus	0	0	0	0
Paratyphus B . . .	Paratyphus B . .	+	++	+++	ND.
Typhus	Paratyphus B . .	0	+	++	0

Zusammenfassung der vorerwähnten Versuchsergebnisse.

1. Bei Verwendung von erhitztem Antigonokokkenserum wurde die Gruppenreaktion gegenüber Meningokokken ausgeschaltet.

2. Ebenso wurde beim Gebrauch von Thermopräzipitinen des Typhusserums die Präzipitation durch Paratyphus-B-Bazillen ausgeschlossen.

3. Dagegen konnte die Gruppenreaktion bei Verwendung des erhitzten Paratyphus-B-Serums zwar bedeutend herabgesetzt, aber nicht ganz zum Verschwinden gebracht werden.

Die Betrachtung der Versuchsergebnisse.

Aus den obigen Ergebnissen geht die Möglichkeit hervor, mittels der erhitzten Präzipitine die Gruppenreaktionen bei der Ringprobe auszuschalten. (Für die Tragweite dieser diagnostischen Methode werden jedoch erst weitere Untersuchungen eine genügende Grundlage geben.)

Bekanntlich stehen die Thermopräzipitine mit der qualitativen Spezialisierung der Reaktionen in keinem Zusammenhang. Bei den erhitzten Antiseren handelt es sich natürlich nur um eine Abstumpfung oder Dämpfung der scharfen Spezifizität der Reaktion, so dass dieselben dann nur mehr auf eine sehr starke Avidität der antigenen Substanzen reagieren, — eine Avidität, die den nicht

homologen Antigenen abgeht. Es ist dies also eine Methode zur Ermittelung der Hauptreaktion.

Nach FINZI (1913) soll ein Antipneumokokken- und Antimeningokokkenserum, gleich wie ein antikarbunkulöses Serum, mit Extrakten karbunkulösen Gewebes positive Ringproben ergeben haben und zwar selbst, wenn die Antisera auf 55°—56° C erhitzt waren. Dabei will der Autor auch beim normalen Serum des Pferdes, wenn es auf 55°—56° C während 6—12—24—48 Stunden erwärmt wird, mit karbunkulösen Produkten «*deutlich positive und charakteristische Reaktion*» beobachtet haben. (Bei Anwendung der Präzipitometrie wäre FINZI wohl kaum zu derartigen Resultaten gekommen, vergl. S. 272.)

Es gibt noch eine andere Möglichkeit, die Gruppenreaktion qualitativ auszuschalten. Dabei handelt es sich um die Anwendung der bekannten Tatsache, dass der Vorgang der Präzipitation in einem Ueberschuss des entsprechenden Antigens total gehemmt wird. Beispielsweise wird ein passendes Gemisch von Typhusantiserum und Colikulturfiltrat (in einem Ueberschuss) mit Coliantigenen kein Präzipitat mehr ergeben, wohl aber mit Typhusantigenen.

Weitere praktische Beispiele für diese «**qualitative Spezialisierung**» polyvalenter Antisera nach dem obenerwähnten Prinzip werden wir noch weiter unten kennen lernen (XIII. Abschnitt, II. Teil).

Es unterscheidet sich dieses Verfahren von der EHRLICH'schen Absättigungsmethode dadurch, dass im letzteren Falle die Reaktionssubstanzen aus dem Antiserum durch die sogenannte Absättigung mittels Zusatz entsprechender antigener Substanzen als Präzipitat entfernt werden, während im ersteren Falle die Antikörper nicht als Präzipitat beseitigt, sondern in ihrer präzipitatorischen Eigenschaft nur nach einer Richtung hin gehemmt werden.

VII.

Die Agglutination und Präzipitation bei der Diagnose unbekannter Bakterienarten.

A. Die Ergebnisse der Agglutination.

Wir benützten drei verschiedene Kulturen, die unter der Bezeichnung Bact. typhi längere Zeit fortgezüchtet worden sind, für die WIDAL'sche Reaktion.

1. Befund bei einfachen Aufschwemmungen der auf Schrägagar gezüchteten Stämme.

Tabelle 128.

Antiserum	Ausfall der Agglutination [1]		
	Stamm I	Stamm II	Stamm III
Typhus	+	+++	0
Paratyphus B	++	++	++
Paratyphus A	+++	++	+

Die Antisera, deren Agglutinationstiter 0.0001 war, wurden 1 : 1000 mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt und zur Prüfung verwendet. Die Notierung des Ausfalles der Reaktion geschah nach $^1/_2$-stündiger Aufbewahruug bei 37° C.

Nach den obigen Ergebnissen ist Stamm I als Paratyphus-A-Bacillus, Stamm II als Typhusbacillus und Stamm III eher als dem Paratyphus-B angehörend, zu bezeichnen.

2. Befund bei den in Bouillon kultivierten Stämmen.

Von den Agaroberflächen wurden die obigen Stämme in drei Bouillonröhrchen mit je 5 ccm Inhalt übergeimpft. Nach 48-stündigem Wachstum bei 37° C wurde jede Kultur durch entfettete Watte koliert. Zur Prüfung der Agglutination verwendeten wir 0.2 ccm der Kultur und 0.8 ccm der 1 : 1000 verdünnten Antisera. Das Ergebnis nach $^1/_2$-stündigem Verweilen bei 37° C war folgendes:

Tabelle 129.

Antiserum	Ausfall der Agglutination		
	Stamm I	Stamm II	Stamm III
Typhus	+	+	0
Paratyphus B	+++	+++	+++
Paratyphus A	++	++	++

Es ergaben hier alle Stämme mit Paratyphus-B-Serum die stärkste Reaktion.

[1] Wir bedienten uns bei der Feststellung dieser Reaktion eines Agglutinoskops.

3. Tierversuch.

Mit den oben erwähnten 3 Stämmen wurden Meerschweinchen tötlich infiziert und die Erreger aus dem Herzblute dieser Tiere wieder isoliert. Zur Prüfung dienten 24-stündige Bouillonkulturen. Das Resultat ist wie folgt ausgefallen:

Tabelle 130.

Vor der Passage	Typhusserum 1:1000 verdünnt	Normalserum	Kultur allein
Stamm I	++	0	0
» II	+++	0	0
» III	0	0	0
Nach der Passage			
Stamm I	++	0	0
» II	+++	0	0
» III	0	0	0

Nach diesen Ergebnissen steht der Stamm Nr. II dem Typhusbacillus am nächsten, während Nr. I weniger und Nr. III gar nicht damit verwandt zu sein scheinen. Eine präzise Klassifizierung der Stämme ist überhaupt nach diesen Befunden — an Hand der Agglutinationsprüfung — nicht möglich.

B. Die Ergebnisse der Präzipitation.

1. Vorprüfung der Antisera auf ihre Spezifizität (Brauchbarkeit).

Zunächst sollte die Reaktionsbreite der Antisera bestimmt werden. Dazu benützten wir 24-stündige Bouillonkulturen von 3 Typhus- und 2 Paratyphus-B-Stämmen, welche in üblicher Weise der Koktion und Filtration unterzogen wurden. Die diesbezüglichen Befunde sind in Tabelle 131 zusammengestellt.

In Serie I wurden 0.1 ccm Antiserum mit 0.4 ccm Filtrat vermischt, in Serie II je 0.2 ccm der Reaktionssubstanzen.

Tabelle 131.

Reaktionssubstanzen		Präzipitatmenge	
Antiserum	Kulturfiltrat	Serie I	Serie II
Typhus	Typhus	8.0	2.5
Typhus	Paratyphus B . .	4.0	1.0
Paratyphus B . . .	Paratyphus B . .	8.0	4.2
Paratyphus B . . .	Typhus	3.0	Spur

Daraus ging hervor, dass die Antisera zum Zwecke der Unterscheidung zwischen Bazillen der Typhus- und Paratyphus-B-Gruppe mittels der Präzipitation brauchbar waren.

2. Eigentliche Untersuchungen.

Wir verwendeten dazu frische und während 1/2 Stunde gekochte Bouillonkulturen der oben erwähnten drei Stämme und zwar je vor und nach der Tierpassage, sowie daraus gewonnene (Kultur)-Filtrate. Zur Prüfung der Präzipitation benützten wir nun 0.3 ccm Antigen und 0.2 ccm der 1:4 verdünnten Antisera. Der Befund ist in Tabellen 132 und 133 enthalten.

a) Kulturen.

Tabelle 132.

Antiserum	Stämme	Befund der Präzipitation (Präzipitat + Bakteriensediment)			
		Vor der Passage		Nach der Passage	
		frisch	gekocht	frisch	gekocht
Typhusserum . .	Nr. I	Spur	1.5	2.3	2.5
» . .	Nr. II	1.5	3.0	3.0	3.8
Paratyphus-B-Serum	Nr. I	2.0	3.3	4.0	5.0
» »	Nr. II	2.0	3.0	3.0	3.8
Paratyphus-A-Serum	Nr. I	2.0	4.0	2.5	4.9
» »	Nr. II	2.3	3.5	2.5	4.5

Nach diesem Ergebnisse zu schliessen, gehören beide Stämme dem Paratyphus A an, indessen zeigt Nr. II starke verwandtschaftliche Beziehungen zu Typhus, Nr. I zu Paratyphus B.

b) Kulturfiltrate.

Tabelle 133.

Antiserum	Stämme	Präzipitatmenge			
		Vor der Passage		Nach der Passage	
		frisch	gekocht	frisch	gekocht
Typhusserum	Nr. I	Spur	1.0	0.0	1.8
	Nr. II	Spur	2.0	0.0	2.5
	Nr. III	—	1.5	—	3.0
	Kulturfiltrat eines echten Typhusstammes	—	—	—	5.5
Paratyphus-B-Serum	Nr. I	2.5	6.0	3.5	6.5
	Nr. II	3.0	6.3	3.0	6.0
	Nr. III	—	8.5	—	9.5
	Kulturfiltrat eines echten Paratyphus-B-Stammes	—	—	—	8.0

Nach den obigen Ergebnissen haben die 3 fraglichen Stämme mehr Verwandtschaft mit Paratyphus B als mit dem Typhusbazillus. Besonders nahe damit verwandt ist Nr. III. Was den Typhuscharakter der 3 Stämme anbetrifft, so hat Stamm Nr. I davon am wenigsten.

3. Die Feststellung des Verwandtschaftsgrades von Stamm III mit Paratyphus B.

a) Ergebnis der Präzipitometrie.

Tabelle 134.

Serum	Menge des Präzipitats		
	Stamm III		Colibazillen
	Vor der Passage	Nach der Passage	
Normalserum	0.00	0.00	0.00
Typhusserum	0.17	0.30	0.00
Paratyphus-B-Serum	0.80	0.95	0.30
Paratyphus-A-Serum	0.62	0.70	Spur

b) Ergebnis der Schichtprobe.

Tabelle 135.

Serum	Ausfall der Schichtproben					
	sofort		30 Min.		17 Std.	
	Stamm III	Coli	Stamm III	Coli	Stamm III	Coli
Normalserum . .	0	0	0	0	0	0
Typhusserum . .	0	0	++	0	ND (wenig)	0
Paratyphus-B-Serum	++	0	+++	++	ND (viel)	ND (Spur)
Paratyphus-A-Serum	+	0	+++	0	ND (mässig)	0

Demnach dokumentiert sich Stamm III als ein echter Paratyphus-B-Bazillus.

Nebenbei sei bemerkt, dass die Colibazillen den Paratyphus-B-Bazillen näher stehen, als den Paratyphus-A-Bazillen, während sie von echten Typhusbazillen so weit entfernt sind, dass sie sich mittels der Ringprobe ohne Schwierigkeit unterscheiden lassen (vergl. auch die Tabellen 124 und 125).

C. Die Deutung unserer Befunde.

Die Ergebnisse der Agglutination fielen nicht eindeutig aus. Der Umstand, dass die Befunde der Agglutination nicht genau zahlenmässig angegeben werden können, lässt diese diagnostische Methode als weniger brauchbar erscheinen wie die Präzipitometrie, besonders wenn es sich um die feinere Konstatierung des Verwandtschaftsgrades handelt.

Bei der Agglutination können einerseits die Antisera ziemlich stark verdünnt werden, während andererseits die Bakterien (Antigene) stets in einer gewissen Anzahl im Medium vorhanden sein müssen, damit die Reaktion positiv ausfällt. Ausserdem haben wir in den obenerwähnten Versuchen die gelösten Bakteriensubstanzen von den Bakterienaufschwemmungen nicht ausgeschaltet, deren Vorhandensein die Agglutination hemmend beeinflussen kann (vergl. S. 144, 153, Fig. 13, *e* u. *f* und S. 220).

Ganz anders ist das Verhalten bei der Präzipitation. Wie schon bei der Erörterung des Wesens der Präzipitation erwähnt

worden ist, erfordert das Zustandekommen dieser Reaktion eine ziemlich grosse Menge Antikörper, während die Präzipitinogenmenge (Antigenmenge) eine äusserst kleine sein kann; stärkere Dosen der letzteren hemmen sogar die Reaktion. Hier liegt also der wichtige Unterschied zwischen der Agglutination und Präzipitation als zwei diagnostischen Mitteln.[1]

Zum Nachweis von winzig kleinen Mengen bakterieller Substanzen (Toxinen) eignet sich daher die Präzipitation besser als die Agglutination, indem die erstere Methode gegenüber der letzteren imstande ist, selbst bei einer winzig kleinen Antigenmenge viel präzisere Befunde zu ergeben.

NB. In klinischen Fällen wird die Infektion durch die Agglutination indirekt nachgewiesen, während dieselbe durch die Präzipitation auf direkte Weise, nämlich durch präzipitatorische Feststellung der vorhandenen bakteriellen Substanzen, diagnostiziert werden kann.

VIII.

Die Virulenz und die Präzipitatbildung.

A. Das Verhalten der Präzipitatmengen vor und nach der Tierpassage der Mikroben.

a) Bei Pneumokokken.

1. Zu diesem Versuche benutzten wir zwei Kulturen desselben Stammes. Kultur *A* war in regelmässiger Folge alle 24 Stunden überimpft worden, während *B* zunächst vier Tage bei 37° C gehalten wurde und erst dann als 24-stündige Kultur zur Verwendung kam. Mit den beiden Kulturen wurden dann einige Mäuse tötlich infiziert und die Erreger aus ihrem Herzblut gezüchtet.

Die Kulturen der Mikroben vor und nach ihrer Tierpassage wurden nun 15 Minuten lang gekocht und filtriert. Zur Präzipi-

---

[1] Es ist demzufolge angezeigt, bei der Unterscheidung der Bakterienarten nach ihrer Toxizität nicht von der Agglutination, sondern von der Präzipitation Gebrauch zu machen. SCHWONER (1902) versuchte Diphtheriebazillen und Pseudodiphtheriebazillen agglutinatorisch zu differenzieren. In einem solchen Falle würde die Präzipitometrie bessere Resultate ergeben als die Agglutination, weil es sich hauptsächlich um die Differenz der Toxizität handelt. Das Gleiche gilt ebenfalls bei der Klassifikation der Dysenteriestämme (EISENBERG 1904).

tometrie verwendeten wir 1.0 ccm der Filtrate und 0.5 ccm des homologen Antiserums. Das Ergebnis ist in Tabelle 136 wiedergegeben.

Tabelle 136.

Kultur	Präzipitatmenge	
	Vor der Passage	Nach der Passage
A (normale)	11.0	12.0
B (abgeschwächte)	5.0	16.0

Aus diesem Befunde geht folgendes hervor:

a) Die Toxizität der Kulturen steht mit dem Präzipitatwerte in direktem Zusammenhang. Kulturen abgeschwächter Erreger ergeben geringere Präzipitatmengen als solche nicht abgeschwächter.

b) Durch die Tierpassage findet bei normalen Kulturen keine, bei abgeschwächten dagegen eine deutliche Zunahme der Präzipitinogenmengen statt, wobei dieselben ungefähr die Höhe von normalen Kulturen erreichen.

2. Zur weiteren Kontrolle der vorliegenden Befunde infizierten wir sechs Mäuse mit je einer Kultur eines jeweilen verschiedenen Pneumokokkenstammes tötlich. Aus dem Herzblut dieser Tiere wurden die betreffenden Erreger isoliert und in derselben Eierbouillon unter gleichen Bedingungen weiter gezüchtet. Die Filtrate der gekochten Kulturen vor und nach der Passage dienten sodann zur Untersuchung, wobei die Menge der Reagentien je 0.3 ccm betrug. Das Ergebnis war folgendes:

Tabelle 137.

Kulturennummer	Menge des Präzipitats	
	Vor der Passage	Nach der Passage
I	7.8	7.4
II	8.2	7.0
III	8.0	7.0
IV	7.0	7.0
V	7.0	6.4
VI	8.2	9.8
Mittelwert	7.7	7.4

Daraus geht hervor, dass bei den in regelrechter Weise gezüchteten Kulturen die Tierpassage eine eigentliche Erhöhung des Präzipitinogengehaltes nicht bedingt und dass der Antigengehalt in solchen Kulturen ungefähr derselbe ist (vergl. S. 160).

b) Bei „Typhusbazillen“.

Zwei als Typhusbazillen bezeichnete Stämme (Nr. V und VI), welche längere Zeit fortgezüchtet worden sind, wurden unter denselben Bedingungen vor und nach ihrer Passage (durch Meerschweinchen) untersucht. Der Befund ist in Tabelle 138 enthalten.

Tabelle 138.

Antiserum	Menge des Präzipitats			
	Stamm V		Stamm VI	
	Vor der Passage	Nach der Passage	Vor der Passage	Nach der Passage
Typhusserum . . .	1.5	2.5	3.0	3.8
Paratyphus-B-Serum .	3.3	5.0	3.0	3.8
Paratyphus-A-Serum .	4.0	4.9	3.5	4.5

Bei beiden Kulturen konnte demnach nach der Passage eine erhebliche Steigerung der Präzipitinogenwerte konstatiert werden. Da nun bekanntlich durch das längere Fortzüchten auf künstlichen Nährsubstraten die Virulenz oder Toxizität solcher Mikroben zurückgeht und erst durch Tierpassage wieder gesteigert wird, so ist nach dem vorliegenden Befunde anzunehmen, dass mit der Zunahme der Virulenz oder Toxizität der Bakterien auch die Präzipitinogenbildung gesteigert wird und umgekehrt.

B. Die Präzipitinogenmengen bei Reinkulturen und dem damit infizierten Individuum.

1. Versuch.

Ein Kaninchen vom Körpergewicht 1.5 kg wurde mit Pneumokokken tötlich infiziert. Der Herzmuskel, das Blut der grossen Gefässe, Stückchen von Lungen, Leber, Milz und Nieren wurden je 1 : 4 mit Kochsalzlösung versetzt, nach einer Stunde während 30 Minuten gekocht und dann filtriert, ebenso wurde abgesehen von der Verdünnung mit Kochsalzlösung die 24-stündige Kultur

der vom Herzblut in Eierbouillon gezüchteten Erreger behandelt. Zur Präzipitometrie dienten hier sowie in den folgenden Versuchen 0.2 ccm Antiserum und 0.3 ccm Filtrat. Das Ergebnis der Präzipitation war folgendes:

Tabelle 139.

Dekokt von	Präzipitatmenge
Blut	15.0
Herzmuskel	14.0
Lungen	5.5
Leber	13.0
Milz	**16.0**
Nieren	6.0
Bakterienkultur (unverdünnt)	14.0

Es geht daraus hervor, dass in den Geweben durch Infektion zu Grunde gegangener Tiere die Präzipitinogene in viel grösseren Mengen vorkommen können als in der 24-stündigen Reinkultur desselben Erregers.

2. Versuch.

a) Von drei an Pneumokokkeninfektion eingegangenen Kaninchen wurde das teils flüssige, teils geronnene Blut 1:4 mit Kochsalzlösung verdünnt und in üblicher Weise der Koktion und Filtration unterzogen. Eine gleiche Behandlung erfuhr ein Teil der zur Infektion der Tiere benützten Eierbouillonkultur. Der Befund ist in Tabelle 140 enthalten.

Tabelle 140.

Blutdekokt von	Präzipitatmenge	Befund der Schichtprobe		
		sofort	5 Min.	1 Stunde
Tier Nr. I	6.0	+	+	++
Tier Nr. II	1.5	0	±	+
Tier Nr. III	13.5	++	+++	+++
Kultur Nr. I (verdünnt)	3.2	0	+	++
Kultur Nr. II (»)	3.0	0	+	++

b) Die Milz jedes oben erwähnten Versuchstieres haben wir zunächst in einem Mörser zerrieben, 1:4 mit physiologischer Kochsalzlösung versetzt und abzentrifugiert. Das Sediment wurde dann mit frischer Kochsalzlösung 1:4 versetzt, gekocht und filtriert. Die übrige Versuchsanordnung war dieselbe wie im obigen Versuche. Der Befund ist in Tabelle 141 wiedergegeben.

Tabelle 141.

Dekokt der gewaschenen Milz von	Präzipitatmenge [1]
Kaninchen Nr. I	3.5
Kaninchen Nr. II	2.5
Kaninchen Nr. III	5.0
Kultur Nr. I	3.0

Aus diesem Befunde geht hervor, dass die Präzipitinogene bezw. die Bakterientoxine in den Organen, besonders in der Milz der an Infektion innerhalb 24 Stunden eingegangenen Tiere in höherer Konzentration enthalten sind als in der 24-stündigen Kultur.

C. Die Deutung unserer Befunde.

In den vorstehenden Versuchen ist gezeigt worden, dass abgeschwächte Kulturen weniger Präzipitinogene enthalten als voll virulente, mit anderen Worten, dass Präzipitinogenmenge und Virulenzgrad resp. Toxinmenge miteinander korrespondieren. [2]

Ferner konnte festgestellt werden, dass sich die Bakterienpräzipitinogene im tierischen Körper viel rascher vermehren und

---

[1] Es sei besonders darauf aufmerksam gemacht, dass wir bei einem derartigen Vergleich der Präzipitatmengen stets, wie schon im ersten Teile dieser Arbeit auseinandergesetzt, die Bindungsphasen berücksichtigt haben.

[2] v. Dungern verneinte 1895 den Zusammenhang zwischen Giftigkeit und Virulenz der Choleravibrionen. Horowitz (1913) schrieb auch folgendes: «*Man gewinnt also den Eindruck, dass die Toxizität der Filtrate nicht von der Vitalität der Kultur, sondern im Gegenteil von der Intensität des Absterbens der Choleravibriozellen abhängt.*» Ohne vorläufig nach der Virulenz zu fragen, ist jedenfalls der enge Zusammenhang zwischen Präzipitat- und Toxinmengen nicht zu leugnen.

in bedeutend grösseren Mengen gebildet werden als in den Kulturen auf künstlichen Nährsubstraten. (Unter den Organen infizierter Tiere ist es besonders die Milz, welche die grösste Menge der Toxine enthält). Es steht dieser Befund in Uebereinstimmung mit der Anschauung von BAIL über die Agressine, nur dass hier, wie bereits von CITRON, WASSERMANN u. CITRON aufmerksam gemacht wurde, eine weitere Stütze erbracht wird, dass diese BAIL'schen Agressine nichts anderes als die im Organismus produzierten löslichen Bakteriensubstanzen (Toxine) sein können.

Nun hat A. ASCOLI 1911 angeführt: «*Der Hauptfaktor bei Herstellung des präzipitierenden Serums liegt in den Bazillenleibern, nicht in deren Virulenz*».[1] Dieser Autor legt also das Hauptgewicht auf das Bakterienprotoplasma und nicht auf das von ihm produzierte Toxin, eine Anschauung, die mit unseren obigen Untersuchungsergebnissen im Widerspruche steht (vgl. S. 51).[2]

IX.

Der Präzipitinogengehalt in Bakterienleibern und Filtraten ihrer Kulturen.

Im I. Teile dieser Arbeit haben wir nachgewiesen, dass die Präzipitinogene durch die Koktion aus den Bakterienleibern ausgelaugt werden. Daraus ist zu folgern, dass die Menge der Präzipitinogene von der Zahl der Bakterienleiber abhängig sein muss. Da es sich jedoch herausstellte, dass die Virulenz oder Toxizität der Bakterien und ihre Produktion an Präzipitinogenen Hand in Hand gehen, so fragt es sich, ob die Präzipitinogenmenge nicht mit der **gebildeten Giftmenge** in einem näheren Zusammenhange steht als mit der **Zahl** der Mikroben. Zur Beantwortung dieser Frage dürften die folgenden Untersuchungen beitragen.

---

[1] Bazillenleiber und Virulenz in einen Gegensatz zu bringen, wie es hier geschehen ist, geht natürlich nicht an.

[2] HEHEWERTH (1916) teilte Dysenteriebazillen in «*toxinreiche*» und «*giftarme*» Gruppen ein. Es wäre von Interesse, eine derartige Einteilung nach der Giftigkeit präzipitometrisch d. h. zahlenmässig durchzuführen (vgl. die Fussnoten auf S. 116 und 282, sowie S. 51 und 273).

1. Versuch.

Von einer 24-stündigen Eierbouillonkultur von Pneumokokken haben wir folgende Untersuchungsmaterialien gewonnen: 1. Das unerhitzte Kulturfiltrat, 2. die Aufschwemmung der gewaschenen frischen Pneumokokken in der der Kulturflüssigkeit entsprechenden Menge Kochsalzlösung und 3. das Filtrat dieser Aufschwemmung. Zur Präzipitometrie dienten 0.3 ccm der Antigene (der Kultur, der Filtrate resp. der Aufschwemmung) und 0.2 ccm des Serums. Der Befund ist in Tabelle 142 wiedergegeben.

Tabelle 142.

Antigene	Menge der Niederschläge (Präzipitat + Bakterien-Sediment)			
	Antiserum	Prozent	Normalserum	NaCl-Lösung
Frische Kultur	3.2 [1]	100	1.8	1.1
Kulturfiltrat	2.5 [1]	80	0.0	0.0
Aufschwemmung d. Bakterienleiber	1.8 [1]	56	1.1	0.7
Filtrat der Aufschwemmung	0.0	—	0.0	0.0

Daraus geht deutlich hervor, dass die grösste Präzipitatproduktion nicht mittels der Bakterienleiber (des unlöslichen Zellprotoplasma), sondern mittels der Kulturfiltrate, der gelösten bakteriellen Substanzen (der Toxine) erzielt wird (vgl. S. 46—47 und 53—54).

2. Versuch.

Zu dieser Prüfung verwendeten wir drei verschiedene Pneumokokkenstämme A, B und C. Die Versuchsanordnung war dabei wie beim vorhergehenden Versuche.

Das Ergebnis ist in Tabelle 143 enthalten.

---

[1] Hierbei darf etwa nicht angenommen werden, dass die durch die Kultur gewonnene Niederschlagsmenge (3.2) der Summe der mit Kulturfiltrat und Bakterienleiber erhaltenen (2.5 + 1.8) entsprechen müsse. Denn einerseits ist bei der Zahl 3.2 die gebrauchte Antiserummenge 0.2 ccm, während andererseits bei 2.5 und 1.8 je 0.2 ccm, also im Ganzen 0.4 ccm Antiserum verwendet worden sind. Man muss also die Verschiedenheit der Mischungsverhältnisse berücksichtigen.

Tabelle 143.

Antigene	Menge der Niederschläge				
	Stamm A	Stamm B	Stamm C	Mittelwert	Prozent
Frische Kultur	10.5	11.0	3.2	8.2 [1]	100
Kulturfiltrat	8.0	9.0	2.5	6.5 [1]	80
Bakterienaufschwemmung . .	2.5	3.0	1.5	2.3 [1]	28
Filtrat der Bakterienaufschwemmung	1.0	1.2	0.0	0.7	—

Es lieferten demnach die Kulturfiltrate von der gesamten Präzipitatmenge etwa 80 % und die Bakterienleiber nur ca. 20 %.

3. Versuch.

Bei diesem Versuche wurden etwa 5.0 ccm der im obigen Versuche verwendeten Bouillonkulturen der 3 Pneumokokkenstämme in zugeschmolzenen Ampullen 1/2 Std. gekocht. Die übrigen Versuchsanordnungen waren die gleichen wie bei den obigen Untersuchungen. Das Resultat war folgendes:

Tabelle 144.

Antigene	Menge der Niederschläge				
	Stamm A	Stamm B	Stamm C	Mittelwert	Prozent
Gekochte Kultur	6.3	9.3	4.7	6.7	100
Kulturfiltrat	5.5	8.3	3.8	5.9	88
Aufschwemmung gekochter Bakterien	1.1	3.0	1.1	1.7	25

Daraus geht hervor, dass bei den gekochten Kulturen die präzipitatorische Fähigkeit des Kulturfiltrates zu- und die des Bakterienleibes abgenommen hat.

[1] Siehe nebenstehend S. 288. Hier kann es sich bloss um den Vergleich der Präzipitat bildenden Fähigkeiten der antigenen Flüssigkeiten handeln.

Die Deutung unserer Befunde.

Aus den vorliegenden Untersuchungsergebnissen dürfte sich folgendes ableiten lassen:

1. Die präzipitinogenen Substanzen sind weniger in den Bakterienleibern, als in den Stoffwechselprodukten derselben enthalten.

2. Die Menge der Präzipitinogene ist in erster Linie von der Virulenz oder Toxizität der Erreger abhängig, während der Zahl der Bakterien dabei eine sekundäre Bedeutung zukommt.

3. Das Protoplasma eines Bakteriums kann als Eiweisskörper an sich präzipitinogen wirken. Das Wesentliche bei den bakteriellen Präzipitinogenen ist jedoch weniger der Bakterienleib selbst, als die von ihm abgesonderten, löslichen Giftsubstanzen (Toxine). [Mit diesem Befunde stehen auch die Ergebnisse von KLEIN (1905) in einer gewissen Uebereinstimmung, der gezeigt hat, dass durch abgekochte Stromata Agglutinine gegen Stromata und Erythrozyten, sowie Hämolysine und Erythropräzipitine, jedoch keine Serumpräzipitine auszulösen waren.]

4. Für die immunisatorische Eigenschaft einer Bakterienkultur muss daher vor allem die Menge (Wertigkeit) ihrer Präzipitinogene massgebend sein, deren antigene Eigenschaft (Bindung mit Antikörpern) in vitro zahlenmässig nachgewiesen werden kann.

5. Aus dem Gesagten resultiert ferner, dass der therapeutische Effekt verschiedener Vakzine (i. e. Aufschwemmung abgetöteter Bakterienleiber) nicht so sehr von der **Zahl der Bakterien** als vielmehr von dem **Gehalte an wirksamen Substanzen,** die als Präzipitinogene nachzuweisen sind, abhängig ist. (Es entspricht diese Auffassung auch einer Darstellung W. FORNET's (1914), der in seiner zusammenfassenden Uebersicht über die Fortschritte der Schutzimpfung gegen Typhus und Cholera folgendes anführt: « *Ein aus Bouillonkultur hergestellter Impfstoff enthält also bei gleicher Bakterienzahl mehr Immunisierungsstoffe als lediglich von Agaroberflächen abgeschabte Typhusbazillen* »).

NB. GRANUCCI (1911) sagte, «*dass die Organe desselben milzbrandigen Tieres nicht immer und überall dieselbe Menge Präzipitinogen enthalten*». «*Sie finden sich*», fährt er fort, «*vielmehr in grösster Menge in den Organen und Körperstellen, die am reichlichsten mit Bazillen durchsetzt sind, so dass Bildung und Menge des Präzipitinogens in direktem Verhältnis zur Zahl der Bazillen steht*». Diese Anschauung trifft nur für gewisse Fälle zu. Im allgemeinen kommen, wie aus den obigen Ergebnissen unserer Untersuchungen hervorgeht, Präzipitinogene in Organen und Körperteilen vor, ohne dass dabei Bakterienleiber vorhanden sein müssen. Es geht daher Bakterienzahl und Präzipitinogengehalt nicht immer Hand in Hand, weil eben bestimmte Organe und Gewebe die Toxine absorbieren und weil virulente oder giftigere Bakterien gegenüber den anderen mehr Präzipitinogene absondern.

Als KRAUS 1897 die Präzipitation entdeckte, glaubte er, dass dabei in analoger Weise wie bei der damals schon bekannten Agglutination ausschliesslich die (z. B. durch Druck gewonnenen) löslichen Protoplasmasubstanzen der Bakterienleiber mit homologem Serum ausgefällt würden, während er den Toxinen keinen Anteil daran zuschrieb (vgl. S. 50—51, sowie S. 287).

Nach ihm geben also keimfreie Toxine (z. B. Diphtherietoxine) bei Zusatz von entsprechenden Antitoxinen keine Präzipitation, was nun durch unsere Untersuchungen eindeutig widerlegt ist. Auch haben SCHÜRMANN u. SONNTAG (1911) z. B. Präzipitation bei Filtraten von Tetanusbouillonkulturen nachgewiesen.

X.

Die präzipitometrische Prüfung von Gonokokkenvakzinepräparaten.

1. Es wurden 2 Präparate untersucht: 1. «Gonokokkenimpfstoff» vom Schweizerischen Serum- und Impfinstitut, Bern und 2. «Arthigon» von der Firma SCHERING, Berlin. Vom erstgenannten Präparate wurde der Inhalt sämtlicher 5 Ampullen (A bis E) vereinigt, was 5 ccm Vakzin ausmachte, mit einem Gesamtkeimgehalte von 185 Millionen (Angabe der genannten Firma) oder 37 Millionen Keimen pro Kubikzentimeter. Diese Mischung be-

zeichneten wir mit Nr. I und das Arthigon mit Nr. II. Zur Kontrolle (Nr. III) diente eine einfache Aufschwemmung von 1 Normalöse Gonokokken von einer Ascitesagaroberfläche in 10 ccm Kochsalzlösung. Die Kokken stammten aus Bartholinitis-Eiter und waren 48 Stunden alt. Als Antigonokokkenserum bedienten wir uns eines solchen vom Schweizerischen Serum- und Impfinstitut, Bern. Zur Prüfung wurden je 0.4 ccm der antigenen Flüssigkeit und 0.3 ccm des Antiserums verwendet. Der Befund war folgender:

Tabelle 145.

Präparate	Niederschläge bei Vermischung mit			
	NaCl-Lösung	Normalserum	Antiserum	Differenz
Nr. I	Spur [1]	0.4 [2]	0.8 [3]	0.4 [4]
Nr. II	1.1	3.0	8.0	5.0
Nr. III	0.8	1.2	2.4	1.2

2. Von den oben erwähnten 3 Vakzineproben stellten wir teils Dekoktfiltrate, teils genuine Filtrate her. Die Koktionsdauer betrug 15 Minuten. Das Ergebnis ist in Tabelle 146 wiedergegeben.

Tabelle 146.

Vakzinefiltrate	Präzipitatmenge		Befund der Schichtproben			
	Vor der Koktion	Nach der Koktion	Vor d. Koktion		Nach d. Koktion	
			sofort	15 Min.	sofort	15 Min.
Nr. I	Spur	0.4	0	0	+	+
Nr. II	4.8	4.8	++	+++	+++	+++
Nr. III	1.0	1.8	0	+	+	+++

Es wäre nun von Interesse, zu konstatieren, in wie weit diese Ergebnisse mit den therapeutischen Erfolgen der beiden Vakzinen übereinstimmen.

[1] Präzipitometrisch nachweisbare Bakteriensedimente.

[2] Im Normalserum nachweisbarer Befund (Bakterienvolumenzunahme + unspezifische Niederschläge?).

[3] Bakteriensediment + spezifische Niederschläge.

[4] Berechnete Menge der spezifischen Präzipitate.

Nach den im vorhergehenden Kapitel enthaltenen Ausführungen müsste das Präparat Arthigon immunisatorisch kräftiger wirken als die Vergleichspräparate.

XI.

Die Immunisierung der Tiere durch Koktopräzipitinogene (Koktoimmunogene) bakteriellen Ursprungs.

A. Die Vorbehandlung mit ausgekochten, gewaschenen Pneumokokkenleibern.

Bei der Gewinnung des Impfmaterials gingen wir in folgender Weise vor: Kräftig angegangene 24-stündige Eierbouillonkulturen von Pneumokokken werden zentrifugiert, das Sediment zweimal mit grösseren Mengen Kochsalzlösung gewaschen, dann in diesem Medium aufgeschwemmt und während ½ Stunde im siedenden Wasserbade gehalten. Darauf folgt das Abzentrifugieren der gekochten Bakterien, die nach nochmaligem Waschen mit Kochsalzlösung im halben oder viertel Volumen der ursprünglichen Kulturmenge in Kochsalzlösung aufgeschwemmt werden. Diese stark trüben, milchigen Aufschwemmungen werden vor ihrer Benutzung noch präzipitometrisch geprüft.

Als Versuchstiere dienten ausschliesslich Kaninchen. Die nachstehend wiedergegebenen Versuchsprotokolle geben über die diesbezüglichen Befunde Aufschluss.

1. Versuch.

Antigen: 15 ccm Bakterienaufschwemmung (gewonnen aus 30 ccm Bouillonkultur). Präzipitatorisches Verhalten der Aufschwemmung:

1. 0.3	ccm	Aufschwemmung	+ 0.3 ccm	Antiserum	= 0.8	Niederschlag
2. 0.3	»	»	+ 0.3 »	Normalserum	= 0.5	»
3. 0.3	»	»	+ 0.3 »	NaCl-Lösung	= 0.5	»
4. 0.15	»	»	+ 0.3 »	Antiserum	= 0.7	»

Es zeigt demnach diese Aufschwemmung in vitro eine äusserst geringe antigene Wirksamkeit.

Kaninchen Nr. 49, Körpergewicht = 2450 g.

5. V. Probeblutentnahme für Kontrollprüfungen. 5.0 ccm der Aufschwemmung subkutan.

16. V. 5.0 ccm der Aufschwemmung subkutan.

25. V. Probeblutentnahme; Prüfung mittels der Schichtprobe:

1. Filtrat der Pneumokokkenkultur	+ Serum des Versuchstieres vom	5. V.	= 0
2. » » »	+ » » » »	25. V.	= 0
3. Antipneumokokkenserum	+ Blutdekokt »	5. V.	= 0
4. »	+ » »	25. V.	= 0

27. V. 15.0 ccm neuer Pneumokokkenaufschwemmung, gewonnen von 35 ccm Bouillonkultur, subkutan. (Der präzipitometrische Befund dieses Impfmaterials war derselbe wie bei der ersten Aufschwemmung).

9. VI. Gewicht des Tieres 2570 g; Zunahme von 120 g. Probeblutentnahme. Prüfung des Blutes mittels Schichtprobe: Ergebnis negativ.

26. VI. Probeblutentnahme. Befund negativ. Das Tier hatte die gekochten Bakterienleiber von im ganzen 65 ccm 24-stündiger Bouillonkulturen erhalten.

29. VI. 0.5 ccm einer 48-stündigen, **lebenden** Pneumokokkenkultur, subkutan.

1. VII. Tier umgestanden. Sektionsbefund: Innere Organe normal. Im Blute sind sowohl mikroskopisch wie kulturell Pneumokokken nachzuweisen.

(NB. Tiere, die mit den gelösten Koktopräzipitinogenen desselben Pneumokokkenstammes behandelt worden waren, überstanden die nachträgliche Infektion mit demselben virulenten Material, Abschnitt C).

2. Versuch.

Zur Bereitung des Impfmaterials wurden die Bakterien 2 mal je 1/2 Std. gekocht. Ergebnis der präzipitometrischen Prüfung wie früher (ND = 0.8).

Kaninchen Nr. 50, Körpergewicht = 2200 g.

2. VI. Probeblutentnahme für Kontrollprüfungen. 10.0 ccm der Aufschwemmung subkutan.

4. VI. 5.0 ccm subkutan; 5.0 ccm intravenös.

14. VI. Probeblutentnahme. Prüfung des Blutserums auf Antikörper und des Blutkuchens auf antigene Substanzen negativ.

4. VII. 1.0 ccm intravenös. (Körpergewicht = 2230 g).

8. VII. 5.0 ccm intravenös.

10. VII. 10.0 ccm intravenös.

17. VII. Probeblutentnahme. Befund des Blutes betr. Antikörper und Antigen negativ.

3. Versuch.

Die Bakterien wurden ein mal 1/2 Stunde gekocht. Präzipitometrisches Verhalten des Impfmaterials (der Aufschwemmung):

1. Antiserum	+ Aufschwemmung	āā 0.3 ccm	= 4.0 Niederschlag
2. Normalserum	+ »	āā 0.3 ccm	= 2.0 »
3. NaCl-Lösung	+ »	āā 0.3 ccm	= 0.8 »

Es besitzt demnach diese Aufschwemmung noch deutlich nachweisbare antigene Eigenschaften.

Kaninchen Nr. 52, Körpergewicht = 1780 g.

21. VII. Probeblutentnahme für Kontrollprüfungen.

23. VII. 5.0 ccm intravenös.

24. VII. 10.0 ccm intravenös. (Die bisher einverleibte Pneumokokkenmenge war in 60 ccm ursprünglicher Eierbouillonkultur enthalten.)

29. VII. Körpergewicht 1880 g, Zunahme von 100 g innerhalb einer Woche. Probeblutentnahme, Prüfung des Serums mit Pneumokokkenleibern, Kokto- und Nativpräzipitinogen, ferner des Blutdekoktes mit Antikörper (Antipneumokokkenserum vom Pferd). Sämtliche Befunde negativ.

6. VIII. 5.0 ccm einer frischen Aufschwemmung intravenös. Präzipitatorischer Befund dieses Impfmaterials:

1. 0.1 ccm Antiserum	+ 4.0 ccm Aufschwemmung	= 4.0 Niederschlag
2. 0.1 ccm Normalserum	+ 4.0 ccm »	= 2.0 »
3. 0.1 ccm NaCl-Lösung	+ 4.0 ccm »	= 1.5 »

8. VIII. 6.0 ccm obiger Aufschwemmung intravenös. (Die einverleibte Pneumokokkenmenge seit Beginn der Behandlung war in 104 ccm Eierbouillonkultur enthalten.)

12. VIII. Probeblutentnahme. Befund der Ringprobe mit dem Serum:

1. Ungekochtes Filtrat der Pneumokokkenkultur + Serum } nach 2 St. schwach
2. Gekochtes » » » + » } positiv.

Präzipitometrischer Befund:

1. 0.3 ccm gekochten Pneumokokkenkulturfiltrates + 0.2 ccm Serum = 1.5 Präzipitat
2. 0.3 ccm gekochten Pneumokokkenkulturfiltrates + 0.2 ccm Normalserum = 0.0 Präzipitat
3. 0.4 ccm des Blutdekoktes (1 : 4) + 0.4 ccm Antipneumokokkenserum = 1.5 Präzipitat

Damit ist das gleichzeitige Vorhandensein von Antikörpern im Serum und von Antigen im Blutkuchen konstatiert.

12. VIII. 0.00001 ccm einer 24-stündigen **lebenden** Pneumokokkenkultur intravenös.

13. VIII. Probeblutentnahme. Weder mikroskopisch, noch kulturell Pneumokokken im Blute nachweisbar.

18. VIII. Körpergewicht 1620 g; Abnahme von ca. 160 g. (Zwei mit der Dosis von 0.000001 ccm derselben Kultur infizierte Kontrolltiere gingen innerhalb drei Tage ein.) Es ist also bei diesem Versuchstiere gelungen, einen gewissen Immunitätseffekt zu erzielen.

4. Versuch.

Die Bakterien für die Aufschwemmung ein mal ½ Stunde gekocht. Präzipitometrisches Verhalten des Impfmaterials:

1. Aufschwemmung + Antiserum āā 0.3 ccm = 4.0 Niederschlag
2. „ + Normalserum āā 0.3 ccm = 2.0 „
3. „ + NaCl-Lösung āā 0.3 ccm = 1.5 „

Kaninchen Nr. 53; Körpergewicht = 1820 g.

4. VII. Probeblutentnahme für Kontrollprüfungen. 1.0 ccm intravenös.

6. VII. 2.0 ccm intravenös.

8. VII. 4.0 » »

10. VII. 8.0 » » (Die bisher einverleibten Bakterien waren in 35 ccm Bouillonkultur enthalten.)

17. VII. Körpergewicht 1620 g, Abnahme von 200 g. Probeblutententnahme. Das Serum reagiert bei der Schichtprobe sowohl auf Nativ- als auch auf Koktopräzipitinogene ganz schwach positiv, während das Dekokt des Blutkuchens (1 : 4) mit Antipneumokokkenserum negatives Verhalten zeigt.

29. VII. Körpergewicht 1820 g.

6. VIII. 5.0 ccm frischer Aufschwemmung intravenös. Präzipitometrisches Verhalten des Antigens:

1. Aufschwemmung	+ Antiserum	aa 0.3 ccm	= 4.0	Niederschlag
2. »	+ Normalserum	aa 0.3 ccm	= 2.0	"
3. »	+ NaCl-Lösung	aa 0.3 ccm	= 1.8	"

8. VIII. 8.0 ccm intravenös. (Die bisher injizierten Bakterien waren in 70 ccm Bouillonkultur enthalten).

12. VIII. Körpergewicht 1980 g. Blutentnahme. Befund der Schichtproben des Serums mittels ungekochten Filtrates der Pneumokokkenkultur: sofort = 0; nach 30 Min. = + und nach 3 Std. = + + +.

Das präzipitometrische Resultat, Reagentien aa 0.3 ccm, war folgendes:

Tabelle 147.

Reaktionssubstanzen			Präzipitatmenge
Serum des behandelten Kaninchens	+	Ungekochtes Kulturfiltrat	1.5
Serum des behandelten Kaninchens	+	1/2 Stunde gekochtes Kulturfiltrat	1.8
Serum des behandelten Kaninchens	+	1 Stunde gekochtes Kulturfiltrat	1.5
Serum des behandelten Kaninchens	+	Dekokt der gewaschenen Pneumokokken . .	1.5
Antiserum vom Pferd .	+	Dekokt der gewaschenen Pneumokokken . .	5.1

12. VIII. Körpergewicht 1980 g. 0.000005 ccm einer 24-stündigen **lebenden** Pneumokokkenkultur intravenös.

13. VIII. Probeblutentnahme. Befund des Blutes betr. das Vorhandensein von Pneumokokken sowohl mikroskopisch, als auch kulturell negativ.

18. VIII. Körpergewicht 1600 g, Abnahme von 380 g.

20. VIII. Umgestanden (am 8. Tage nach der Pneumokokkeninfektion).

Sektionsbefund: Lungen normal, auch die Milz zeigt keine Veränderung (wiegt nur 0.5 g). In der Brust- und Bauchhöhle sind etwa 5 ccm klarer, leicht gelblich-bräunlich gefärbter Flüssigkeit angesammelt. Weder mikroskopisch noch kulturell lassen sich die Pneumokokken im Blute konstatieren.

Befund der Organdekokte in Bezug auf das Vorhandensein von Bakteriengift in Form von Koktopräzipitinogenen:

Herzdekokt = 1.0; Blutdekokt = 0.5; Lungendekokt = Spur; Milzdekokt = 3.0; Leberdekokt = 1.5 und Nierendekokt = Spur.

5. Versuch.

Kaninchen Nr. 56, Körpergewicht = 1590 g.

18. VIII. Probeblutentnahme für Kontrollprüfungen. 5.0 ccm der im Versuch 4 verwendeten Aufschwemmung intravenös. (Die Menge der einverleibten Bakterienleiber war in 30 ccm Kultur enthalten).

25. VIII. Körpergewicht 1270 g, Abnahme von etwa 300 g. Probeblutentnahme: das Serum gibt mit dem Dekokt der Bakterienleiber innerhalb 1/2 Std. bei der Schichtprobe eine deutlich positive Reaktion.

26. VIII. Körpergewicht 1150 g, 10.0 ccm subkutan.

4. IX. Körpergewicht 1350 g. Probeblutentnahme: weder das Serum noch das Dekokt des Blutkuches geben Präzipitation mit dem Präzipitinogen bezw. Antipneumokokkenserum vom Pferd.

10. IX. Körpergewicht 1330 g. Probeblutentnahme: Das Serum weist keine Spur von homologen Antikörpern mehr auf.

Zusammenfassung der vorerwähnten Versuchsergebnisse.

1. Trotz verschiedener Applikation der ausgekochten und gewaschenen Pneumokokkenleiber (subkutan, intravenös oder

abwechselnd subkutan und intravenös) in verschiedenen Dosen und Intervallen, wobei sowohl nach der «*Schnellimmunisierungsmethode*» (FORNET u. MÜLLER 1910), als auch nach dem gewöhnlichen Verfahren vorgegangen wurde, fiel das Ergebnis der Immunisierung gewöhnlich **total negativ** aus oder war dann ein äusserst geringes.

2. Kam es bei der Bakterienaufschwemmung (dem Ausgangsmaterial) zu einer Präzipitatbildung, dann war das Resultat der Immunisierung dementsprechend auch ein positives, im andern Falle stets ein negatives. Damit wird bewiesen, dass erst das Vermögen der Präzipitatbildung eines Impfmaterials auf seine wirkliche Antigeneigenschaft schliessen lässt, es besteht also vollständige Uebereinstimmung der Untersuchungsergebnisse über die Antigeneigenschaft in vitro und in vivo.

(Es soll damit jedoch nicht gesagt sein, dass die Präzipitinogene mit den immunisatorisch wirkenden Substanzen absolut identisch seien, sondern lediglich dass die Immunisation und die präzipitatorische Reaktion (in vitro) in einer sehr engen Beziehung stehen müssen).

3. Es geht aus den obigen Tatsachen ferner auch hervor, dass bei der Vakzinebehandlung nicht die Bakterienleiber selber — wie es gegenwärtig angenommen wird — immunisatorisch wirksam sein können.

NB. Wir haben durch unsere Untersuchungen konstatiert, dass die Bakterien durch Koktion allmählich ihre spezifischen Substanzen, die als Antigene wirken, einbüssen (Tab. 34 u. 35, S. 44 u. 45). Diese Tatsache beruht darauf, dass die Präzipitinogene durch den genannten Prozess einerseits aus den Bakterien grösstenteils ausgelaugt werden und andererseits die in den Bakterienleibern noch zurückbleibende Reaktionssubstanz durch die Siedehitze allmählich zerstört wird. Weiter haben wir noch nachgewiesen, dass die durch Koktion ausgelaugten Bakterien trotz Erhaltung ihrer äusseren Konturen den spezifischen Färbeverfahren (wie z. B. nach GRAM) nicht mehr zugänglich sind (S. 47).

Bei der Berücksichtigung der Angaben von PFEIFFER u. BESSAU (1912) über den ausgelaugten Rückstand der Typhusbazillen, — dass nämlich demselben keine immunisatorischen Fähigkeiten zukommen sollen, — hatten wir der im allgemeinen geltenden

Annahme Ausdruck gegeben, dass durch Auslaugung ihrer wirksamen Bestandteile beraubte Bakterienleiber keine immunisatorischen Effekte mehr besitzen (S. 52). Durch unsere oben geschilderten Immunisierungsversuche dürfte der Beweis der Richtigkeit dieser Anschauung erbracht sein. Diese Erkenntnis bedingt, dass man folgerichtig darnach zu trachten hat, bei der Vakzinebehandlung oder sogenannten Bakteriotherapie den immunisatorisch unwirksamen Bakterienrückstand auszuschalten und statt dessen nur wirksame (gelöste) Substanzen zu verwenden.

B. Die Vorbehandlung mit aus Pneumokokkenleibern durch die Koktion ausgelaugten Präzipitinogenen.[1]

Zu diesem Zwecke wurden Bakterien aus 24-stündigen Eierbouillonkulturen abzentrifugiert, gewaschen und dann im halben Volumen der ursprünglichen Kulturmenge in Kochsalzlösung aufgeschwemmt; daran schlossen sich in üblicher Weise die Koktion und Filtration. Solche Filtrate dienten zur Immunisierung der Versuchstiere. Sie wurden jedoch immer vor ihrer Verwendung noch präzipitometrisch geprüft. Ueber das Ergebnis einer derartigen Immunisierung gibt nachstehender Protokollauszug Aufschluss.

Versuch.

Präzipitometrischer Befund des Impfmaterials (des Bakteriendekoktfiltrates): Reagentien $\widehat{aa}$ 0.3 ccm = 5.1 Präzipitat.

Kaninchen Nr. 57; Körpergewicht = 1950 g.

13. V. Probeblutentnahme für Kontrollprüfungen. 10.0 ccm des Bakteriendekoktfiltrates subkutan.

20. V. Probeblutentnahme. Schichtprobe mit Serum und einem ½ Stunde lang gekochten Filtrate der Pneumokokkenkultur schwach positiv. Blutdekokt + käufliches Antiserum = negativ (die Kontrolle hierzu mit Kulturfiltrat: positiv). Im Serum des Versuchstieres sind also

[1] Derartige Antigene könnte man zum besseren Verständnis als «gekochte Endotoxine» bezeichnen. Unserer Ansicht nach ist die scharfe Trennung der Endotoxine von den Exotoxinen, wenn es nur auf ihren Charakter als antigene Substanzen ankommt, irrelevant (vgl. auch KRAUS, Wien. Klin. Woch. 1908, Nr. 26, S. 931).

Antikörper nachzuweisen, während das Antigen bereits aus dem Blute verschwunden ist.

22\. V. 8.0 ccm des Bakteriendekoktfiltrates subkutan.

27\. V. Probeblutentnahme. Das Serum und Dekokt des Blutes geben folgenden Befund:

Tabelle 148.

Reaktionssubstanzen	Befund der Schichtprobe		
	sofort	60 Min.	3 Std.
Serum + gekochtes Filtrat der Pneumokokkenkultur	0	+	+
Blutdekokt + Antipneumokokkenserum vom Pferd	0	+++	+++

27\. V. 13 ccm eines frischen Bakteriendekoktfiltrates subkutan. Dieses Impfmaterial ergab mit Antipneumokokkenserum (Reagentien āā 0.3 ccm) 4.5 Präzipitat.

28\. V. 19.0 ccm subkutan.

2\. VI. Körpergewicht 2000 g, Probeblutentnahme. Verhalten von Serum und Dekokt des Blutes bei der Präzipitation:

Tabelle 149.

Reaktionssubstanzen	Ausfall der Schichtprobe nach 60 Min.
Serum + gekochtes Filtrat der Pneumokokkenkultur	++
Normalserum + gekochtes Filtrat der Pneumokokkenkultur	0
Blutdekokt + Antiserum vom Pferd . .	++
Butdekokt + Normalserum vom Pferd . .	0

4\. VI. 17.0 ccm subkutan.

10\. VI. Körpergewicht 1900 g, Probeblutentnahme. Der Befund ist derselbe wie am 2. VI., nur reagiert das Serum etwas schwächer. 12.0 ccm subkutan.

26\. VI. Körpergewicht 2200 g (Zunahme innerhalb 16 Tage 300 g). Probeblutentnahme. Befund:

Tabelle 150.

Reaktionssubstanzen	Ausfall der Schichtprobe nach 60 Min.
Serum + gekochtes Filtrat der Pneumokokkenkultur	0
Blutdekokt + Antipneumokokkenserum vom Pferd	+

Das **Serum** weist also keine Spur der Antikörper mehr auf, während das **Blutdekokt** noch schwache Antigenreaktion zeigt.

29. VI. Körpergewicht 2220 g, 0.5 ccm einer 48-stündigen virulenten Pneumokokkenkultur subkutan. (Gleichzeitig bekamen 2 Kontrolltiere von 2.6 kg Körpergewicht subkutan je 0.05 ccm derselben Kultur).

1. VII. Sowohl das vorbehandelte Tier, als auch die Kontrolltiere tot.

Befund: Die Kontrolltiere scheinen etwas früher als das vorbehandelte Tier eingegangen zu sein, da bei den ersteren die Totenstarre bereits deutlich eingetreten, während dies beim letzteren noch nicht der Fall ist; es fühlt sich auch noch warm an. Im Blute des **vorbehandelten** Tieres sind Pneumokokken vorhanden, jedoch in weit geringerer Anzahl als bei den Kontrolltieren. So fanden sich in einem Gesichtsfelde durchschnittlich nur 144 Kokken, während die Zahl derselben bei den Kontrolltieren infolge ihres dichten Vorkommens nicht festgestellt werden kann (Zeiss, Ocl. I. Obj. 1/12 Imm.).

Die Milz zeigt beim **vorbehandelten** keine merkliche Veränderung und wiegt kaum 1.0 g; bei den Kontrolltieren ist sie stark angeschwollen, verfärbt, derb und morsch, wiegt über 2.5 g. Es werden Dekokte bereitet vom Blute (1:4) sowie von der Milz (1:10) und ihr präzipitatorisches Verhalten festgestellt. Ergebnis:

Tabelle 151.

Präzipitatmenge mit:	Versuchstier	Kontrolltier
Blutdekokt	1.2	2.5
Milzdekokt	1.5	3.2

Zusammenfassung der Versuchsergebnisse.

1. Das Serum eines mit Bakteriendekoktfiltrat vorbehandelten Tieres reagierte mit dem gekochten und ungekochten Kulturfiltrate von betreffenden Bakterien (vgl. S. 296 u. 297), ebensogut wie mit dem Ausgangsmaterial (dem Bakteriendekoktfiltrate).

Es liess sich also die aus den Bakterienleibern als Koktopräzipitinogen gewonnene antigene Substanz auch im Kulturfiltrate konstatieren. Mit anderen Worten, es enthält das Kulturfiltrat dieselbe antigene Substanz, die im Bakterienleib eingeschlossen ist.[1]

2. Die subkutan einverleibte, im Dekokte der Bakterienleiber enthaltene, antigene Substanz konnte im zirkulierenden Blute des Versuchstieres nachgewiesen werden und zwar im Blutdekokte. (Es ist diese Feststellung auch bereits bei den mit Aufschwemmungen ausgekochter und gewaschener Bakterienleiber, die noch eine Spur von Präzipitinogenen aufwiesen, vorbehandelten Versuchstieren gemacht worden.)

3. Die Immunität, welche mittels der aus Bakterienleibern gewonnenen Koktopräzipitinogene herbeigeführt wurde, war nicht absolut, sondern relativ, indem das Tier die grosse Infektionsdosis von 0.5 ccm Kultur nicht ertragen konnte.

4. Dass indessen durch diese Vorbehandlung ein erheblicher Immunitätsgrad erreicht wurde, geht auch daraus hervor, dass der Präzipitinogengehalt der Dekokte des Blutes und der Milz beim vorbehandelten Tiere bedeutend geringer war, als bei den Kontrolltieren (Tab. 151). Es zeigt dies, dass eine bestimmte Dosis Bakterien den vorbehandelten Tierkörper nicht in dem Masse zu infizieren vermochte, wie $^1/_{10}$ davon den nicht vorbehandelten Tierkörper.

5. Die typische Milzanschwellung sowohl bei der Infektion, als auch bei der Injektion gelöster bakterieller Substanzen scheint

---

[1] Wenn diese Substanz als «Endotoxin» bezeichnet wird, dann zeigt unser Befund, dass dasselbe auch im Kulturfiltrate enthalten sein kann. Sowohl Endo- als auch Exotoxin müssen natürlich eine gemeinschaftliche antigene Eigenschaft besitzen, die sich immunisatorisch und präzipitatorisch in ihrer Artspezifizität dokumentiert. Dies ist eine der Begründungen, warum wir die Trennung beider Toxinarten (als Antigene) als irrelevant betrachten (vgl. die Fussnote auf S. 300).

nur in einem gewissen Stadium zum Vorschein zu kommen. Bei der Reinfektion immunisierter Tiere durch grosse Dosen wurde sie nicht angetroffen, obschon die grösste Präzipitinogenmenge in diesem Organ gerade hier nachzuweisen war.[1]

C. Die Vorbehandlung mit dem gekochten Filtrate der Pneumokokkeneierbouillonkulturen.

Zur Immunisierung der Tiere benützten wir Filtrate von 24-stündigen Kulturen, die vor der Injektion einer ½-stündigen Koktion unterworfen wurden. Wir prüften sie jeweilen präzipitometrisch. Ueber den Verlauf diesbezüglicher Untersuchungen geben die nachstehenden Protokollauszüge Aufschluss.

1. Versuch.

Die Wertigkeit des Impfmaterials (des gekochten Filtrates):

1. Filtrat + Antiserum ãã 0.3 ccm = 8.0 Präzipitat
2. Pneumokokkendekokt + » ãã 0.3 ccm = 4.5 »

Kaninchen Nr. 70, Körpergewicht = 1810 g.

8. VI. Probeblutentnahme für Kontrollversuche. 1.0 ccm des Filtrates intravenös.

10. VI. 2.5 intravenös.

13. VI. Probeblutentnahme. Das **Blutdekokt** gibt mit dem Antipneumokokkenserum innerhalb 4 Stunden bei der Schichtprobe eine deutlich positive Reaktion, während die Kontrolle negativ ausfällt. Das **Serum** zeigt weder mit der antigenen Flüssigkeit, noch mit dem ungekochten Kulturfiltrat Präzipitation. 5.0 ccm intravenös.

---

[1] Wenn ARIMA (1912) bei seinen durch Typhustoxine chronisch infizierten Tieren keine Milzvergrösserung konstatieren konnte, so erklärt sich dies dadurch, dass er dieses Stadium der Milzvergrösserung, welches, wie unsere Untersuchungen zeigten, wieder verschwinden kann, nicht beobachtet hat. Merkwürdig bleibt nur, dass er auch bei akuten Vergiftungen keine Milzanschwellung beobachten konnte, die klinisch eines der wichtigsten Symptome bei Typhuspatienten darstellt. Indessen ist es auch möglich, dass die Giftigkeit seiner Typhustoxine eine so heftige war, dass die Tiere noch vor dem Eintreten der Milzanschwellung zu Grunde gingen.

22. VI. Probeblutentnahme. Das **Serum** gibt mit dem Kulturfiltrate — sowohl ungekochten, als auch gekochten — bei der Schichtprobe innerhalb 15 Minuten Ringbildung, während die Reaktion des **Blutdekoktes** auch nach 2 Stunden zweifelhaft ist. 5.0 ccm des Filtrates intravenös.

24. VI. 13.0 ccm intravenös.

25. VI. 10.0 ccm intravenös.

29. VI. Körpergewicht 2100 g; Zunahme von etwa 300 g. 0.5 ccm der 24-stündigen lebenden Pneumokokkenkultur subkutan.[1] (Zu gleicher Zeit bekommen 2 Kontrolltiere subkutan je 0.05 ccm derselben Kultur).

1. VII. Die beiden Kontrolltiere tot, während das Versuchstier die Infektion überstanden hat.

Im Blute der eingegangenen Kontrolltiere sind die Erreger sowohl mikroskopisch, als auch kulturell nachzuweisen.

Probeblutentnahme aus der Ohrvene des behandelten Tieres zur mikroskopischen Untersuchung. Befund:

Auffallend ist das Vorhandensein von viel grossen Leukozyten, welche mit unzähligen, stark mit Methylenblau gefärbten, meist doppelt angeordneten, granulaähnlichen Gebilden beladen sind, welche die Zellkerne verdecken. Diese Einschlüsse der Leukozyten scheinen nichts anderes als Pneumokokken zu sein, welche durch phagozytäre Wirkung von den Zellen aufgenommen worden sind. In einem Gesichtsfelde (Zeiss, Ocl. I. Obj. 1/12 Imm.) zählt man von solchen Zellen durchschnittlich 30—35. Der Durchmesser der Zellen betrug meistens 9—12 μ. Interzelluläre, also im Blute frei zirkulierende Diplokokken konnten trotz aller Mühe nicht gefunden werden. Eine Sterilitätsprüfung mit dem Blute unterblieb.

2. Versuch.

Kaninchen Nr. 71, Körpergewicht = 1900 g.

21. VII. Probeblutentnahme für Kontrollprüfungen. 3.0 ccm subkutan.

23. VII. 5.0 ccm intravenös.

[1] Es wurde konstatiert, dass 0.000001 ccm derselben Kultur bei Kaninchen innerhalb 3 Tage letal wirkt.

24. VII. 5.0 ccm intravenös und 5.0 ccm subkutan.

29. VII. Körpergewicht 1920 g, 10.0 ccm intravenös. Probeblutentnahme. Befund des Blutserums:

Tabelle 152.

Antigene	Ausfall der Schichtprobe				
	sofort	5 Min.	15 Min.	30 Min.	17 Std.
Originalantigen	0	+	++	+++	N. D.
Nativpräzipitinogen der Pneumokokkenkultur .	0	0	+	++	N. D.

Tabelle 153.

Reaktionssubstanzen in ccm	Präzipitatmenge	
	Vor der Behandlung	Nach der Behandlung
Koktopräzipitinogen 0.3 + Serum 0.2	0	1.8
Nativpräzipitinogen 0.3 + Serum 0.2	0	1.0

Das Resultat der Untersuchung des Blutdekoktes auf das Vorhandensein der antigenen Substanzen in Form von Koktopräzipitinogenen ist negativ ausgefallen.

10. VIII. Körpergewicht 2030 g, Probeblutentnahme; Befund des Serums und Blutdekoktes wie zuvor.

12. VIII. 0.0001 ccm einer 24-stündigen virulenten Pneumokokkeneierbouillonkultur intravenös. Zur Kontrolle bekommen gleichzeitig je ein Kaninchen 0.00001 ccm und 0.000005 ccm derselben Kultur.[1]

13. VIII. Die Untersuchung des Blutes ergibt weder mikroskopisch, noch kulturell eine Spur lebender Krankheitserreger, während die Präzipitinogene (also bakterielle Substanzen) im Dekokte des Blutes deutlich nachzuweisen sind.

18. VIII. Körpergewicht 1650 g; Abnahme von 380 g. Das Tier ist doch am Leben geblieben, während Kontrolltier

[1] Die minimalste letale Dosis dieser Kultur war bei Kaninchen durchschnittlich 0.000001 ccm.

Nr. 1 mit der Injektion von 0.00001 ccm am 4. und Kontrolltier Nr. II mit 0.000005 ccm am 5. Tage nach der Infektion eingegangen sind. Der Befund des Blutes der eingegangenen Kontrolltiere betr. den Erreger ist sowohl mikroskopisch, als auch kurturell positiv. Die Dekokte des Blutes und der Milz reagieren auf das Antipneumokokkenserum vom Pferd folgendermassen:

Tabelle 154.

Antipneumokokkenserum +	Präzipitatmenge	
	Vor der Infektion	Nach der Infektion
a) Blutdekokt des behandelten Tieres (am 13. VIII.)	0	1.0
b) Blutdekokt des Kontrolltieres Nr. I (am 16. VIII.)	0	2.5
c) Blutdekokt des Kontrolltieres Nr. II (am 17. VIII.)	0	1.8
d) Milzdekokt des Kontrolltieres Nr. I (am 16. VIII.)	—	4.5
e) Milzdekokt des Kontrolltieres Nr. II (am 17. VIII.)	—	3.8

Zusammenfassung der vorerwähnten Versuchsergebnisse.

1. Bei der Einverleibung ziemlich grosser Dosen von gekochten Kulturfiltraten zeigte das Körpergewicht der Tiere keine erheblichen Veränderungen; meistens fand sogar eine Zunahme statt.

2. Der dabei erreichte Immunitätsgrad war ein hoher, indem die Versuchstiere die 100-fache minimale letale Dosis ertragen haben.

3. Mit aller wünschenswerten Deutlichkeit ergab sich sodann auch hier wiederum, dass die Menge der nachweisbaren Präzipitinogene (und **nicht die Zahl** der Bakterien) für den Erfolg der Immunisierung massgebend ist (vgl. S. 300).

Diskussion.

1. Ueber den Begriff der Immunität. — Zur Erkennung des Immunitätsgrades.

Man unterscheidet einerseits die natürliche und erworbene, andererseits die aktive und passive Immunität (EHRLICH 1892), ferner, wie schon erwähnt, die antitoxische und bakterizide. Manche Autoren sprechen sogar noch von lokaler Immunität der Gewebe resp. der Zellen, z. B. CAMUS u. GLEY, KOSSEL, RÖMER, WASSERMANN u. CITRON[1]. Bei keiner dieser verschiedenen Arten von Immunität braucht der Schutz gegenüber der Infektion oder Intoxikation ein absoluter zu sein. Es können z. B. selbst Vögel, deren Immunität gegenüber den Milzbrandbazillen im allgemeinen als unbeschränkt gilt, bei Anwendung ausserordentlich grosser Impfdosen doch damit infiziert werden.

Dass ein Organismus trotz der Einverleibung gewisser Krankheitserreger entweder überhaupt nicht infiziert wird oder bei stattgehabter Infektion doch die Krankheit übersteht, hängt lediglich von 2 Momenten ab: 1. von dem Grade der Immunität und 2. von der Stärke der Infektion. Die blosse Feststellung, dass der Organismus — sei es allgemein, sei es lokal — experimentell infiziert werden kann oder nicht, gibt somit noch keinen richtigen Anhaltspunkt für die Erkennung des Immunitätsgrades, ebensowenig die Tatsache, dass der Organismus einer Infektion erliegt oder nicht. Dagegen ist dies der Fall, wenn die Fähigkeit des Organismus, die materia peccans zu vernichten, zahlenmässig ermittelt werden kann; denn als Grundlage der Immunität muss ja die Fähigkeit des Organismus betrachtet werden, körperfremde (exotische) oder richtiger ausgedrückt, blutfremde Eiweisskörper auf parenteralem Wege abzubauen und also zu vernichten.

Ob dabei die Vitalität der Erreger herabgemindert wird, oder aber ob diese in den Körpersäften abgetötet, aufgelöst werden (Bakterizidie, Bakteriolyse etc.), ist ohne Belang für das Wesen der Immunität. Die Hauptsache ist die Vernichtung krankmachender, giftiger, körperfremder Substanzen. Da diese Substanzen

---

[1] Ferner machten v. DUNGERN (1903) und CANTACUZÈNE (1908), KRAUS und LEVADITI (1904), KRAUS u. SCHIFFMANN (1906) etc. Mitteilungen über die lokale Präzipitin- resp. Agglutininbildung.

auch im Zelleib der Mikroben enthalten sind oder event. sukzessive von ihm produziert werden, so werden bei den immunisatorischen Vorgängen gewöhnlich auch die Erreger in zweiter Linie bekämpft. Das ist indessen nebensächlich. Alles kommt auf die endgültige Vernichtung der giftigen Substanzen an. Es ist daher unzweckmässig, einen Unterschied zu machen zwischen bakterizider und antitoxischer Immunität; denn in beiden Fällen ist das Endziel immunisatorischer Vorgänge nichts anderes als die Vernichtung exotischer Eiweisskörper (Seite 252).

Im ersten Teile dieser Arbeit (S. 153) haben wir uns auch dahin geäussert, dass selbst die Auflösung der Bakterienleiber — falls sie wirklich stattfindet — nichts anderes als eine der Vorstufen zur echten Antigen-Antikörperverbindung bedeutet, welche sodann im Protoplasma lymphatischer Zellen der vollständigen Vernichtung anheimfällt (Fig. 33, 6 und 7, S. 316).

Aus dem Gesagten geht zur Genüge hervor, dass der Immunitätsgrad weder durch die Agglutination, noch durch die Bakteriolyse, noch durch die antitoxische Wirkung des Serums, sondern einzig und allein **durch die Feststellung der Fähigkeit des Organismus, bakterielle Substanzen (inklusive Toxine) zu vernichten,** auszudrücken ist, weil die Agglutination, Bakteriolyse etc. bloss die lacera membra der gesamten immunisatorischen Tätigkeit darstellen, welch letztere, wie wir bereits früher auseinandersetzten, auch ohne nachweisbare Antikörper vor sich gehen kann.

2. Eine neue Untersuchungsmethode zur Feststellung des Immunitätsgrades.

Nach der oben erwähnten Auffassung ist der Immunitätsgrad an dem Kriterium, **inwieweit Bakteriengifte im Organismus vernichtet werden,** zu erkennen. Das Sterben oder Ueberleben der infizierten Versuchstiere gibt uns nur eine rohe Vorstellung vom Immunitätsgrad. Dagegen lässt sich derselbe deutlich und zuverlässig durch die Messung der noch im Organismus zurückbleibenden Präzipitinogenmenge feststellen.

Die diesbezügliche Untersuchungsmethode würde sich folgendermassen gestalten: Die Versuchstiere werden zunächst mit einer bestimmten Dosis Kultur infiziert. Nach Verlauf von bestimmten Zeitabschnitten wird dann der Gehalt der Organe oder

Gewebe an Koktopräzipitinogenen an Hand der damit gewonnenen Präzipitatmengen ermittelt.

Der oben erwähnte Versuch zu Tabelle 151 (S. 302) kann als Beispiel einer derartigen Untersuchung angesehen werden. Durch diese Methode können wir die Mengen der im Organismus noch übrig bleibenden bezw. vernichteten bakteriellen Substanzen bei den immunisierten Tieren miteinander vergleichen (siehe auch Tab. 154, S. 307). Als besonderer Vorzug der Methode ist ihre **Unabhängigkeit von der Gegenwart von Antikörpern** im Blutserum einzuschätzen. Tatsächlich waren im Serum des Kaninchens Nr. 57 kurz vor dem Tode trotz einem erheblichen Immunitätsgrade keine Antikörper vorhanden, welche mit dem für die Immunisierung gebrauchten Antigen spezifische Niederschläge gegeben hätten. Im Gegenteil konnte man bei diesem Tiere noch Antigen im Blutdekokte nachweisen (siehe Tabelle 150, S. 302).

Am 11. Kongress für innere Medizin, gehalten zu Leipzig, den 20. und 23. April 1892, sagte METSCHNIKOFF bei einer Diskussion über die Immunität und Toxinneutralisierung folgendes: «*Voici les résultats principaux fournis par cette étude: Le sérum des lapins vaccinés contre le hogcholera ne présente ni propriété antitoxique, ni propriété bactéricide, ni propriété atténuante. D'après la théorie berlinoise on devrait en conclure que, dans ce cas, le sérum ne possède aucun pouvoir vaccinant ni thérapeutique; or, c'est l'inverse qui a lieu, en réalité. En effet, le sérum des lapins vaccinés, injecté à dose très faible, exerce une action immunisante tout à fait extraordinaire*» (l. c. p. 168). Anschliessend an diese Mitteilung entwickelte er seine Stimulintheorie (1892). Hier ist nicht der Ort, auf diese Theorie einzugehen. Wir möchten lediglich darauf hinweisen, dass auch im zitierten Falle der Immunitätsgrad des betreffenden Organismus ganz unabhängig von Agglutination, Lysis etc. präzipitometrisch hätte ermittelt werden können.

3. Ueber die Vernichtung antigener Substanzen in einem Organismus, dessen Serum keine Antikörper aufweist. — Verschiedenheit des Verhaltens der lymphatischen Zellen einerseits und der höher differenzierten Zellen andererseits in Gegenwart von Antikörpern.

In dem obenerwähnten Immunisierungsversuche mit Kaninchen Nr. 57 haben wir nachgewiesen, dass die materia peccans

trotz des Fehlens der Antikörper im Blutserum — und sogar trotz des Vorhandenseins gelöster antigener Substanzen im Blute — doch in einem viel stärkeren Grade vernichtet wurde als im Körper des nicht vorbehandelten Tieres. Daraus ergibt sich, dass nachweisbare Antikörper im Serum nicht notwendig sind, damit der Organismus immun sei, d. h. damit er eine erhöhte Fähigkeit besitze, spezifische Krankheitserreger unschädlich zu machen.

Immunisierte Organismen bleiben immun, ohne dass die Gewebesäfte beständig die Immunkörper aufweisen. v. DUNGERN (1903) konstatierte, dass «*die präzipitable Substanz des Majablutes bei den vorbehandelten Kaninchen rascher aus der Zirkulation verschwindet als bei den normalen*» (l. c. S. 92). Dabei wurde nicht angegeben, ob die Sera des vorbehandelten Tieres noch nachweisbare Präzipitine enthielten oder nicht. Dieser Autor soll auch nachgewiesen haben, dass nach der Injektion von Antigen in die Augenkammer eines Kaninchens Präzipitine nur darin ausgelöst wurden. REHNS injizierte Diphtherietoxin in das subkutane Bindegewebe des unterbundenen Ohres eines Kaninchens und fand nach wiederholten Injektionen, dass das Tier die nachträglich einverleibte 30-fache tötliche Dosis ertragen konnte.

CAMUS (1912) konnte das Blut eines gegen Pocken immunisierten Kaninchens vollständig durch Blut eines normalen Kaninchens ersetzen, ohne dass die Immunität verloren ging. «*D'autre part*», sagt dieser Autor, «*la saignée répétée, le lavage du sang et la transfusion du sang normal ne font pas perdre à l'organisme immunisé son immunité. C'est pourquoi il faut admettre que dans l'immunisation générale l'immunité des tissus tient une place importante à côté de la propriété bactéricide du sang*».

Auch VAILLARD hatte bereits im Jahre 1896 mit DUCLAUX, ARLONG, CHARRIN u. GLEY gesagt, dass die «*hereditäre Immunität*» nichts mit der antitoxischen Eigenschaft des Serums zu tun hat, sondern die Uebertragung einer zellulären Eigenschaft ist («*Théorie de l'hérédité cellulaire*»).

Von Interesse für diese Frage sind ebenfalls die Beobachtungen RAYSKY's (1914). Nach ihm treten die Immunkörper (Präzipitine) bei einer zweiten Behandlung eines schon früher immunisiert gewesenen Tieres ausserordentlich intensiv und rasch wieder auf.

Nach all dem oben Zitierten kann die Immunität folgendermassen aufgefasst werden: Die gelösten oder geformten antigenen Substanzen werden zunächst von lymphatischen Zellen aufgenommen und in ihrem Protoplasma assimiliert. Diese Zellen erwerben die spezifische Eigenschaft, die betreffenden antigenen Substanzen leichter zu verdauen als in der Norm. Dabei brauchen sich die sogenannten Antikörper sowohl **vor** als auch **nach** diesem Prozesse nicht unbedingt im Serum vorzufinden. Wenn aber die exotische Eiweisskörper verdauende Tätigkeit der lymphatischen Zellen sich bis zu einem gewissen Grade steigert, so treten die Antikörper auch im Blutserum auf. *Das Vorhandensein der Antikörper im Serum ist also nicht Ursache der Immunität, sondern nur eine fakultative Folge immunisatorischer Vorgänge, welche sich in den lymphatischen Zellen abspielen.*

Die Immunkörper, welche als Produkte der immunisatorischen Tätigkeit der Zellen aufzufassen sind und welche temporär im Serum auftreten können, dürfen nur als Hilfsmittel bei der immunisatorischen Tätigkeit des Organismus betrachtet werden; dagegen muss die Auffassung, wie sie in der humoralen Immunitätslehre vertreten ist, die diese im Serum vorhandenen Immunkörper als die Urheber der Immunität bewertet, als irrig bezeichnet werden.

Es ist anzunehmen, dass das Auftreten der Antikörper im Serum durch eine Reizwirkung antigener Substanzen auf die lymphatischen Zellen bedingt wird, die mit der fortschreitenden Vernichtung der Gifte im Körper allmählich aufhört. Es treten somit während der Immunisierung Phasen ein, da weder die Antikörper noch die Antigene im Organismus nachzuweisen sind. Aber auch in einem solchen Stadium haben die lymphatischen Zellen, — welche bereits einmal die Aufgabe gelöst hatten, bestimmte spezifische Giftsubstanzen zu verdauen, — die Fähigkeit, auf die Reize der ihnen bekannten Antigene hin sofort zu reagieren, nicht verloren. Im Gegenteil können sie auf die Einwirkung kleiner Antigendosen in kurzer Zeit mit der Produktion grosser Antikörpermengen antworten, sodass die schädlichen Substanzen dadurch leichter und schneller vernichtet werden als in der Norm. Das eben ist die Immunität.

Nach dem oben Gesagten wird es erst begreiflich, dass die Körpersäfte immuner Organismen nicht immer mit Antikörpern versehen zu sein brauchen. Diese Tatsache hat dann einige Autoren, wie z. B. CAMUS u. GLEY 1898, KOSSEL 1898, WASSERMANN u. CITRON 1905 etc. veranlasst, neben der « humoralen » Immunität noch eine lokale oder zelluläre *(l'immunité cellulaire)*, die von Antikörpern unabhängig ist, anzunehmen.

Es ist nun ferner denkbar, — wenn unsere oben erwähnte Auffassung über die Immunität richtig ist — dass die lymphatischen Zellen imstande sind, die entsprechenden Antigene (Bakterienleiber oder gelösten Toxine) in Gegenwart der Antikörper viel energischer in sich aufzunehmen und zu vernichten als ohne dieselben, was tatsächlich von METSCHNIKOFF (1892), DENYS u. LECLEF (1896), MENNES (1897) etc. konstatiert und in den letzten Jahren auch von NEUFELD (« *Bakteriotropine* ») und WRIGHT u. S. R. DOUGLAS (« *Opsonine* ») bestätigt wurde. [1]

Im Gegensatze zu diesen Beobachtungen stehen aber wieder folgende Erfahrungen: Weder verankert das Gehirn Tetanusgifte noch die Dickdarmschleimhaut Dysenterietoxine **unter Mitwirkung von Antikörpern in höherem Masse als sonst**; es ist gewöhnlich das Gegenteil der Fall.

Das Verhalten der lymphatischen Zellen einerseits und der höher differenzierten Zellen andererseits in Gegenwart von Antikörpern stellt sich demnach als total verschieden heraus: bei den lymphatischen Zellen eine bedeutende Erhöhung ihrer Fähigkeit, antigene Substanzen aufzunehmen, bei den höher differenzierten Zellen (Gehirn, Darmschleimhaut etc.) eine absolute Passivität, wobei die Gifte den Antikörpern (im Serum) überlassen bleiben. Diese Gegenüberstellung dürfte in überzeugender Weise dartun, dass die Eigenschaft lymphatischer Zellen, antigene Substanzen aufzunehmen, ganz und gar unabhängig von der « *Verankerung* » der Seitenketten ist (vergl. die Diskussion über die Bedeutung der Milz bei allgemeinen Infektionskrankheiten, Seite 243 ff).

---

[1] Auch BOUCHARD hatte sich bereits im Jahre 1890 im gleichen Sinne geäussert.

4. Ueber das Schicksal der antigenen Substanzen im Organismus.

Aus dem oben Gesagten ergab sich bereits, dass die antigenen Substanzen im Organismus hauptsächlich von zwei voneinander ganz verschiedenen Zellkategorien in Beschlag genommen werden: a) von spezifischen, höher differenzierten Parenchymzellen und b) von lymphatischen Zellen. Aus dem Folgenden wird hervorgehen, dass sich dieser Aufnahmevorgang bei den beiden Zellgruppen seinem Wesen nach gänzlich unterscheidet.

a) Die Bindung antigener Substanzen durch höher differenzierte Zellen (Parenchymzellen).

1. Diese Art der Bindung beruht auf einer **eigenartigen Affinität**, welche zwischen den betreffenden Gewebszellen und bestimmten antigenen Substanzen besteht. Ein eklatantes Beispiel hiefür bietet die Bindung der Tetanusgifte durch Nervenzellen. Es ist dies nach der Terminologie der Seitenkettentheorie die sogenannte « *Verankerung* » der Gifte durch Zellrezeptoren.

2. Diese Art der Bindung bedingt sowohl klinisch als auch pathologisch-anatomisch typische Krankheitserscheinungen, bei denen es jedoch weder zur Bildung von Antikörpern, noch zur Entstehung eines immunisatorischen Zustandes kommt.

3. Wird die bei einer derartigen Bindung beteiligte Antigenmenge über eine gewisse Grenze hinaus erhöht, so geht der betreffende Organismus zugrunde.

4. Durch die Gegenwart der Antikörper kann diese Art der Bindung mehr oder weniger verhindert und eine schon zustande gekommene Bindung mehr oder weniger vollständig rückgängig gemacht werden, womit die Gewebszellen von der materia peccans mehr oder weniger befreit werden.

5. Zum Zustandekommen dieser Art der Bindung ist conditio sine qua non, dass die antigenen Substanzen in **gelöstem Zustande** zu den Gewebszellen, durch welche dieselben gebunden werden sollen, gelangen, mit anderen Worten, die « *Verankerung* » der Seitenketten ungelöster Bakteriensubstanzen und der Gewebszellen ist unmöglich.

6. Bei der Bindung der Toxine vermehren sich die Parenchymzellen nicht.

b) Die Aufnahme antigener Substanzen durch lymphatische Zellen.

1. Gegenüber der strengen Besonderheit der «*Verankerung*» antigener Substanzen an höhere Organzellen ist die Aufnahmefähigkeit der lymphatischen Zellen für die verschiedenartigen Antigene bei normalen Organismen eine ganz allgemeine. Es handelt sich dabei nicht um eine Affinität der Reaktionssubstanzen (S. 140), sondern um ein **aktives Vorgehen** von Seite der lymphatischen Zellen. Ein ausgezeichnetes Beispiel dafür ist die zuerst von METSCHNIKOFF (1883—84) beobachtete Phagozytose bei normalen Organismen. Hier handelt es sich nicht um eine chemische Verbindung zwischen Antigenen und Gewebszellen, sondern um ein Aufgezehrtwerden der ersteren durch die Phagozyten, wobei nur den Phagozyten die aktive Rolle zukommt (S. 243—250).

2. Durch diese Art der Aufnahme antigener Stoffe in den Zelleib (Phagozytose) werden im Gegensatze zu der oben sub a) erwähnten Art der Bindung keine typischen Krankheitssymptome verursacht.

3. Nur dieser Aufnahme antigener Substanzen (durch lymphatische Zellen) ist die Vernichtung der materia peccans, bestehe sie aus Bakterien oder aus Toxinen, im Organismus zu verdanken. Die normale Phagozytose ist also der Ausgangspunkt immunisatorischer Vorgänge (vgl. S. 250).

4. Je mehr antigene Stoffe von lymphatischen Zellen aufgenommen werden, desto günstiger verläuft die Bildung der Antikörper und damit der immunisatorische Vorgang und umgekehrt. Je stärker der Organismus immunisiert ist, in desto grösserer Menge und desto energischer werden die antigenen Substanzen von lymphatischen Zellen aufgenommen und assimiliert und umgekehrt.

5. Durch die Gegenwart der Antikörper wird die Aufnahme antigener Substanzen durch die lymphatischen Zellen erhöht. Auch werden mit Antikörpern beladene (unlösliche) antigene Stoffe energischer phagozytiert als einfache (unbeladene) Antigene.

6. Zu dieser Art der Aufnahme eignen sich nicht nur gelöste Substanzen, sondern auch unlösliche Antigene (z. B. gekochte zellige Elemente).

7. Bei der Aufnahme antigener Substanzen vermehren sich die lymphatischen Zellen im allgemeinen, wenn auch dabei vereinzelte durch Vergiftung zu Grunde gehen können.

NB. An Hand der Seitenkettentheorie ist die Antikörper bildende Wirkung der **ungelösten** Antigene als solche nicht zu verstehen, indem dieser Vorgang in jener Theorie nicht vorgesehen ist; denn nur gelöste Antigene können sich mit Rezeptoren verankern, niemals aber könnten wir uns vorstellen, dass z. B. **die Rezeptoren der Nervenzellen zellige Antigene wie die Tetanusbazillen in toto verankern würden.**

Das obenerwähnte Verhalten antigener Substanzen im Organismus wird durch Fig. 33 noch anschaulicher gemacht.

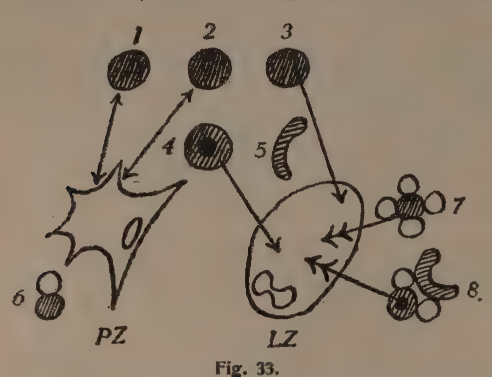


Fig. 33.

Zur Erklärung des Schicksals antigener Substanzen im Organismus.

1, 2, 3 = gelöste antigene Substanzen, z. B. gelöste Toxine.
4 = unlösliche antigene Substanz, z. B. geronnenes Eiweiss.
5 = unlösliches, lebendes, abgetötetes resp. abgekochtes Bakterium.
PZ = höher differenzierte Parenchymzelle, z. B. Nervenzelle, Darmepithelzelle etc., die nach der Seitenkettentheorie mit spezifischen Rezeptoren ausgestattet sein soll.
LZ = wandernde oder fixe Zelle des lymphatischen Systems.
6, 7, 8 = antigene Substanzen in Gegenwart von Antikörpern (Antigen-Antikörperverbindungen verschiedenen Grades, S. 147).

PZ kann kraft der gegenseitigen, besonderen Affinität nur gelöste ungebundene antigene Substanzen (1, 2 oder 3) aufnehmen, wobei die Zelle jedoch krank wird.

In Gegenwart von Antikörpern wird diese Aufnahme der gelösten antigenen Substanzen mehr oder weniger verhindert. Antigene Substanzen wie 4 und 5 werden von PZ nicht verankert.

LZ nimmt sowohl gelöste als auch unlösliche antigene Substanzen (3, 4 und 5) auf. In Gegenwart von Antikörpern werden antigene Substanzen (6, 7 und 8) energischer aufgenommen als ohne dieselben.

Anmerkungen.

Wenn Toxine durch physikalisch-chemische Einflüsse ihrer Toxizität grösstenteils beraubt werden, dann verbinden sie sich nicht mehr mit höheren Gewebszellen, sodass ein Enstehen typischer Krankheitssymptome ausgeschlossen ist. Dagegen behalten sie noch ihre **eigene Artspezifizität als Eiweisskörper.** Solche Sub-

stanzen werden trotz ihrer Ungiftigkeit doch als fremde Eiweisskörper von den lymphatischen Zellen noch aufgenommen, was also den ersten Schritt zur Antikörperbildung darstellt. Hier liegt die Ursache, warum die «Toxoide» (EHRLICH) noch Antikörper auszulösen imstande sind und warum gekochte ungiftige Eiweisskörper, denen die Eigenschaft, sich mit Antikörpern zu verbinden, beinahe verloren gegangen ist, noch immunogen funktionieren (vgl. S. 212, die Fussnote 3).

Das spontane Verschwinden der Krankheitssymptome ist die Folge der Entziehung der gebundenen Toxine aus den vergifteten höheren Gewebszellen, denen die Eigenschaft der Antitoxinproduktion gänzlich fehlt. Ohne die Aufnahme der Toxine durch lymphatische Zellen ist daher das Verschwinden der Krankheitssymptome, d. h. die «Heilung» im klinischen Sinne unmöglich.

Dagegen ist anzunehmen, dass die Vergiftung höher differenzierter Organzellen durch Toxine **einen indirekten Einfluss** auf die lymphatischen Zellen ausübt (Fig. 34, 1) und zwar in dem Sinne, dass die Produktion der Antitoxine (Fig. 34, 2) für die Entgiftung der höheren Zellen (Fig. 34, 3) dann rascher und ausgiebiger vor sich geht als sonst.

Für ein derartiges Verhalten spricht auch die Tatsache, dass bei Verwendung von Antigen-Antikörperverbindungen für die Immunisation (z. B. sensibilisierten Bakterien, Präzipitaten, neutralen Toxin-Antitoxinmischungen etc.) im Blutserum überhaupt weniger Antikörper auftreten, als wenn ungebundene antigene Substanzen einverleibt werden, weil dann eben der Einfluss der höheren Zellen auf die lymphatischen schwächer ist oder ganz fehlt. Es ist dabei nicht zu befürchten, dass derartige Impfmaterialien eine schwächere immunisatorische Wirkung hervorrufen, sondern es ist im Gegenteil — gestützt auf die Tatsache, dass **die lymphatischen Zellen in Gegenwart von Immunseren die Antigene energischer aufnehmen** — mit grosser Wahrscheinlichkeit anzunehmen, dass der Immunisationsprozess rascher vor sich geht, sodass bei einer später eintretenden Infektion resp. Intoxikation, wobei höhere Zellen vergiftet werden, rasch eine grössere Menge Antikörper in die Blutbahn abgesondert werden kann. Es kann deshalb zwischen der Immunität und dem Vorhandensein der Antikörper im Serum nur ein indirekter Zusammenhang bestehen (vgl. S. 312).

Aus den obigen Ausführungen ist zu entnehmen, dass nach unserer Auffassung das Verhalten der Antigene im Organismus ein wesentlich anderes ist, als es die EHRLICH'sche Schule darstellt.

5. Ueber den Unterschied zwischen Eiweissarten toxischen (bakteriellen) und ungiftigen (nicht bakteriellen) Ursprungs in Bezug auf ihr Schicksal im Körper des Organismus.

Sowohl bakterielle Substanzen als auch ungiftige Eiweisskörper funktionieren biologisch insofern gleichartig, als sie in vivo Präzipitine auslösen und in vitro Präzipitate erzeugen können.

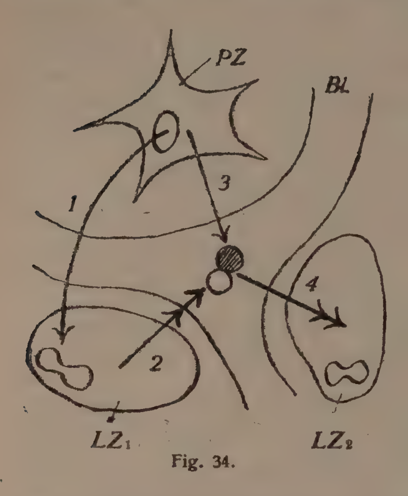


Fig. 34.

Zur Hypothese des Zusammenhanges zwischen Toxizität, Antikörperbildung und Entgiftung.

1 = die Antikörperbildung erregender Einfluss der höheren, vergifteten Zelle (PZ) auf die bereits antigene Substanzen enthaltende oder dieselben verdaut habende, d. h. immunisierte, lymphatische Zelle (LZ_1).

2 = Reaktion auf den Reiz 1, bestehend in der erhöhten Abstossung der Antikörper in die Blutbahn (Bl). Es ist zu bemerken, dass die Antikörperbildung auch ohne diesen Reiz bis zu einem gewissen Grade vor sich geht, jedoch nicht so ausgiebig wie mit demselben.

3 = Austreten des Giftes aus der höheren Zelle in die Blutzirkulation unter dem Einfluss der dort befindlichen Antikörper. — Spontane Entgiftung der vergifteten Zelle.

Es ist hier darauf hinzuweisen, dass der Reiz 1 nicht mehr ein adäquater sein kann, falls die höhere Zelle zu hochgradig vergiftet worden ist; der Organismus geht dann zu Grunde.

4 = Aufnahme der bei der Entgiftung der höheren Zelle entstandenen Antigen-Antikörperverbindung durch die lymphatische Zelle (LZ_2), wo das Gift der endgültigen Vernichtung anheimfällt, womit die Zelle *(LZ_2)* sich einen noch höheren Immunitätsgrad aneignet.

Das **Vorhandensein des Antikörpers im Serum** ist somit bloss als eine zweckmässige Folgeerscheinung der immunisatorischen Vorgänge zu betrachten, wodurch die höheren Zellen entgiftet resp. vor der Vergiftung geschützt werden und welche also eine vorübergehende Erscheinung ist, während die **Immunität des Organismus** selbst monatelang oder jahrelang anhält (vgl. S. 312).

In mancher Hinsicht lassen sie sich jedoch deutlich von einander unterscheiden.

Nach den Untersuchungen von v. DUNGERN (1903, l. c. S. 89—100) verschwinden z. B. das Maja- und Octopusplasma im Serum von Kaninchen durchschnittlich nicht eher als 3—6 Stunden nach der Injektion. Nach HAMBURGER u. MORO, HAMBURGER u. REUSS,[1] DEHNE u. HAMBURGER (1903—1904) ist das Pferdeserum oder Rinderserum bei Kaninchen bis zum 8. oder 10. Tage nach der Injektion mittels der Präzipitation nachweisbar, während gleichzeitig die Antikörper (die Präzipitine) schon am 5. oder 6. Tage nach der Injektion sehr deutlich im Serum zu konstatieren sind. UHLENHUTH soll das Pferdeeiweiss im Serum von Kaninchen noch am 15. Tage nach der intravenösen Injektion von 5 ccm Pferdeserum präzipitatorisch nachgewiesen haben. Auch HINTZE (1910) bestätigte, dass ein intravenös eingeführtes artfremdes genuines ungiftiges Eiweiss (Pferdeserum) bis zum 9. oder 12. Tage auf dem Wege der Präzipitation im Serum zu ermitteln ist, während die entsprechenden Antikörper am 7. oder 10. Tage nach der Injektion darin auftreten, sodass Antigen und Antikörper 3—4 Tage lang in einem Serum nebeneinander existieren (vgl. S. 57, sowie S. 134). BESREDKA (1902) konstatierte in Uebereinstimmung dazu, dass die passive Immunität bei der Injektion der Antisera 8—15 Tage dauert.

Bei der Heranziehung der Anaphylaxie als Indikator wollen PICK u. YAMANOUCHI (1907) eine Spur des gekochten Rinderserums im Serum von Kaninchen noch nach 21, 28, ja sogar 32 Tagen nach der Injektion nachgewiesen haben.

Im Gegensatze dazu verweilen die bakteriellen Substanzen nicht so lange im Serum, wie die genuinen, ungiftigen Eiweisskörper, was aus unseren oben geschilderten, sowie früheren Versuchen der Autoren, wie z. B. KRAUS u. LIPSCHÜTZ, DÖNITZ, RUSS, genügend hervorgeht.[2]

---

[1] Diese Autoren haben indessen auch folgendes beobachtet: «*Nach einer einmaligen Milch- oder Eiklarinjektion verschwindet das artfremde Eiweiss rasch, gewöhnlich schon innerhalb der ersten 24 Stunden und es tritt keine Präzipitatbildung ein.*» (Wien. Klin. Woch. 1904, Nr. 31, S. 859.)

[2] Dieses Verhalten bildet somit eine weitere Bestätigung unserer vorerwähnten Versuchsergebnisse, dass zur Gewinnung der Präzipitinogene bakterieller Natur aus dem vergifteten resp. infizierten Organismus nicht das **Serum**, sondern hauptsächlich die **Gewebe** zu dienen haben (S. 253).

Es muss aus diesem Verhalten der Schluss gezogen werden, dass artfremde, nicht toxisch wirkende Eiweisskörper viel langsamer von den Körperzellen aufgenommen und vernichtet werden, als die bakteriellen Substanzen, welche — auch wenn die giftigen Eigenschaften künstlich grösstenteils vernichtet wurden — doch nicht so harmlos wie die andern ungiftigen Eiweisskörper sind.

Im allgemeinen hängt das Schicksal der parenteral einverleibten fremden Eiweisskörper im Organismus von zwei Momenten ab: 1. von dem Immunitätsgrad des Organismus und 2. von der Toxizität der Eiweisskörper gegenüber dem betreffenden Individuum. Je fremdartiger und je giftiger die einverleibten Eiweisskörper dem Organismus (resp. den lymphatischen Zellen) sind, und je hochgradiger seine Immunität ist, desto rascher und vollständiger verschwinden die antigenen Substanzen aus der Blutbahn bezw. aus dem Körper und umgekehrt.

Ein weiteres Unterscheidungsmerkmal der beiden Eiweissarten besteht ferner darin, dass ungiftige Eiweisskörper nach der Koktion ihre Reaktionsfähigkeit als Antigene nicht in vivo, aber in vitro verlieren oder aber in hohem Masse einbüssen, während die bakteriellen Substanzen sowohl in vivo als auch in vitro eine beträchtliche Koktostabilität ihrer Antigeneigenschaften an den Tag legen (vgl. S. 209—215).

Was die Dauer bis zum ersten Auftreten der Präzipitine im Organismus anbetrifft, so zeigt sich kein abweichendes Verhalten zwischen bakteriellen und ungiftigen Eiweisskörpern. Nach den Ergebnissen sowohl früherer Autoren, als auch unserer Untersuchungen beträgt dieselbe im allgemeinen ca. 7 Tage. In einer gewissen Uebereinstimmung damit steht auch die Beobachtung EHRLICH's (1891) bei der Fütterung seiner Tiere mit Ricin, dass «*am 6. Tage plötzlich eine ausgesprochene Immunität einsetzte.*» Handelt es sich dabei um einen schon einmal immunisierten Organismus, so können die Präzipitine, wie schon bemerkt, noch früher ausgelöst werden (RAYSKY 1914).

Beim Studium der Frage der Identität von Agglutination und Präzipitation machte GAEHTGENS (1909) folgende Angabe: «*Es zeigte sich, dass das Serum eines mit Typhusbazillen geimpften Tieres, dessen Blut vor der Bakterieninjektion Präzipitine vermissen lässt, schon nach 24 Stunden sowohl mit einem Bouillonfiltrat,*

als auch einem Kochsalzextrakt deutliche Präzipitate erzeugt; Agglutinine dagegen noch nicht gebildet hat.» Höchst wahrscheinlich ist die Präzipitation, die von dem genannten Autor konstatiert wurde, keine spezifische (FUKUHARA 1908). Nach unserer Erfahrung muss mindestens 4 bis 5 Tage gewartet werden, bis die ersten Präzipitine im Serum erscheinen. Auch nach M. MÜLLER (1909) treten Präzipitine später als Agglutinine auf.

NB. Zum Zustandekommen der Agglutination können die Antikörper (Agglutinine) sehr stark verdünnt werden, während die Präzipitation eine weit stärkere Konzentration der Präzipitine verlangt, damit die Reaktion positiv ausfällt. Daher ist das Vorhandensein der Agglutinine viel früher konstatierbar als das der Präzipitine (KRAUS, WASSERMANN, PICK, MAYER etc.).

Durch die Untersuchungen von M. ASCOLI (1902), HAMBURGER (1902) sowie ROSTOSKI (1902) wurde nachgewiesen, dass ungiftige Eiweisskörper, welche Versuchstieren (Kaninchen) einverleibt werden, in den ersten 24 Stunden nach der Einspritzung im Harn der betreffenden Tiere zu konstatieren sind. Analoge Befunde bei Eiweisskörpern bakterieller Natur kennen wir dagegen noch nicht.

Es wird höchst wahrscheinlich ein Teil der die Blutbahn überschwemmenden ungiftigen Eiweissmenge, welche von den Körperzellen nicht so gierig wie die bakteriellen Substanzen aufgenommen wird, rasch vom Organismus eliminiert und zwar in Form alimentärer Albuminurie. Bei den bakteriellen Substanzen, die — entsprechend ihrem schnelleren Verschwinden aus der Blutzirkulation (dem Serum) — nicht so hochgradig in freiem Zustande im Serum angehäuft werden, scheint dies nicht vorzukommen. Bevor sie in Form von alimentärer Albuminurie ausgeschieden würden, müsste der Organismus eher zugrunde gegangen sein. Denn eine solche Anhäufung bakterieller Substanzen im Serum kann nichts anderes bedeuten, als dass alle Funktionen des Organismus, bakterielle Substanzen aufzunehmen und zu vernichten, total erschöpft sind, was natürlich ohne weiteres den Tod des betreffenden Individuums zur Folge hat.

Nach den obigen Auseinandersetzungen lässt sich also vermuten, dass das freie Vorkommen gelöster bakterieller Substanzen im Serum als ein Zeichen der Erschöpfung oder Insuffizienz der immunisatorischen Kräfte

des Organismus aufzufassen ist. Für diese Ansicht spricht auch die von uns immer wieder gemachte Feststellung, dass die bakteriellen Substanzen — solange der betreffende Organismus die Infektion oder die Intoxikation übersteht — im Blutserum nicht nachzuweisen sind, wohl aber in den zelligen Elementen des Blutes (im Blutdekokte).

NB. Ueber das schnelle Verschwinden der Antikörper aus der Blutzirkulation bei der passiven Immunität ist viel diskutiert worden (DEHNE u. HAMBURGER, KRAUS u. PŘIBRAM, BORDET, R. PFEIFFER, FRIEDBERGER, WASSERMANN u. BRUCK, v. EISLER u. TSURU etc.). Nach dem oben Gesagten verschwinden die Antikörper als artfremde, jedoch ungiftige Eiweisskörper doch nicht so rasch aus der Blutzirkulation, wie die giftigen, bakteriellen Substanzen; sie können bei einem normalen Organismus gewöhnlich 7—9 Tage in der Blutbahn nachgewiesen werden. Es ist immerhin die passive Immunisation nur im akuten Notfall zu verwerten, weil sich nach einiger Zeit im Organismus Antikörper gegen die Eiweissubstanzen des Heilserums bilden, durch deren Bindung auch die im Heilserum enthaltenen und mit dem artspezifischen Eiweiss desselben verbundenen (heilend wirkenden) Antikörper unwirksam gemacht werden — ein Standpunkt, den wir bei der Serumtherapie vertreten.

6. Ueber den Begriff der Inkubationszeit. — Weiteres über den Begriff der Immunität.

Eng verknüpft mit dem Begriff der Immunität ist die Frage über die Inkubationszeit, also die Zeit vom Eintritt der Toxine in den Organismus bis zum Auftreten der Krankheitssymptome. Das Wesen dieser Erscheinung ist nun in verschiedener Weise gedeutet worden.

KITASATO (1891) zeigte, dass bei Tieren nach Einspritzung der Tetanusgifte die Inkubationszeit je nach Umständen mehrere Stunden bis einige Tage dauerte. In solchen Fällen sind zum Zustandekommen der Inkubationszeit drei Möglichkeiten denkbar: 1. Die Bindung der Toxine mit den spezifischen Zellen (z. B. Nervenzellen) geht nicht sogleich nach ihrer Einverleibung vor sich, sondern sie wird dadurch eine Zeit lang verhindert, dass die lymphatischen Zellen die Gifte zunächst grösstenteils aufnehmen und in sich einschliessen. 2. Trotz der sofort vor sich gehenden Bindung der Toxine mit den Nervenzellen reagieren die letzteren nicht auf dieselben. 3. Ungeachtet der sofortigen Bindung zwischen Toxinen und Nervenzellen wirken die toxischen

Substanzen resp. deren toxische Arme (toxophore Gruppen) nicht sofort toxisch, d. h. die Wirkung bleibt einfach eine Zeit lang aus.

Es fragt sich nun, welche der oben erwähnten drei Erklärungsweisen die wahrscheinlichste ist. Es ist selbstverständlich, dass die Vergiftungserscheinungen solange ausbleiben, bis sich Toxine und höhere Zellen, welch letztere mit typischen Symptomen darauf reagieren, miteinander verbunden haben. Ferner ist auch nicht zu leugnen, dass die Vergiftungserscheinungen je nach den Zuständen der Zellen in mehr oder weniger starkem Masse zutage treten oder eventuell ganz ausbleiben können.

Bekanntlich lassen die tetanischen Krämpfe bei der allgemeinen tiefen Narkose bedeutend nach, was natürlich nicht etwa auf die spontane, vorübergehende Abspaltung der Gifte von den narkotisierten Nervenzellen oder auf das temporäre Unwirksamwerden der gebundenen Giftsubstanzen, sondern nur auf die durch die Narkose verursachte Unfähigkeit der betreffenden Zellen, auf die gebundenen Giftsubstanzen zu reagieren, zurückzuführen ist. Unter normalen Verhältnissen, d. h. bei normal funktionierenden Nervenzellen, ist somit die Ursache der Inkubationszeit am wahrscheinlichsten dem Umstande zuzuschreiben, dass sich die Toxine nicht mit den Nervenzellen verbinden.

Wenn Frösche — um ein anderes Beispiel anzuführen — nicht in der Kälte, sondern nur in der Wärme tetanische Symptome zeigen (COURMONT) [1], dann dürfte die nächstliegende Erklärung dieses Verhaltens die sein, dass sich die Toxine entweder erst in der Wärme mit den Nervenzellen verbinden oder dass die mit Toxin verbundenen Zellen erst in der Wärme in der Lage sind, die Krankheitssymptome zu äussern. Kaum in Betracht zu ziehen ist hingegen die Erklärungsweise, nach welcher die gebundenen Toxine an sich erst in der Wärme giftig werden sollen. Denn die Tetanustoxine bleiben ja, mögen sie einer Temperatur von 0° C oder 37° C ausgesetzt sein, dieselben Substanzen, während die Funktionsfähigkeit der Zellen durch diese äusseren Umstände verschiedenartig beeinflusst werden kann.

Die oben sub 2 und 3 angegebene Deutung ist also nichts anderes als eine Umschreibung der Tatsache, — petitio principii. Denn die Annahme, dass die Reaktionsfähigkeit der Zellen resp.

[1] Zitiert nach EHRLICH, Deutsch. med. Woch. 1898, Nr. 38, S. 599.

die Wirksamkeit der Toxine unter normalen Verhältnissen ausschliesslich während der Inkubationszeit ausbleibt, ist sehr unwahrscheinlich.

EHRLICH (1898) nun hat diesen Befund an Tetanusfröschen zu Gunsten der Seitenkettentheorie folgendermassen interpretiert: «*Es wirkt also die haptophore Gruppe schon in der Kälte, die toxophore erst in der Wärme auf die Zellen ein. Durch den zeitlichen Unterschied in der Wirkung der haptophoren und toxophoren Gruppe findet auch die Inkubationsperiode, welche fast allen Infektionskrankheiten (BEHRING) eigen ist, eine ausreichende Erklärung ....*» (l. c. S. 599). Nach unserer Auffassung hat EHRLICH gerade die unwahrscheinlichste von den drei oben erwähnten Erklärungsweisen gewählt. Es ist natürlich eine grosse Frage, ob toxische Substanzen in analoger Weise wie **lebende** Zellen je nach den hier in Betracht kommenden Temperaturen der Umgebung, welche die Substanzen selbst gar nicht verändern, bald toxisch wirken, bald indifferent sein können. Wenn Toxine mit Zellen verbunden sind, dann muss nach unserer Auffassung ihre toxische Wirkung sich geltend machen, insofern die gebundenen Zellen ihre Funktionsfähigkeit noch besitzen.

Die Annahme der Seitenkettentheorie, dass haptophore und toxophore Gruppen unabhängig von einander wirken können, d. h. dass bei den mit Toxin verbundenen Zellen die toxische Wirkung unterbleibt oder umgekehrt dass die Zellen durch die toxophoren Gruppen allein — also ohne an das Toxin gebunden zu sein — vergiftet werden können, ist noch nicht erwiesen. [1] Wenn EHRLICH u. MORGENROTH z. B. nachweisen, dass bei 0° C die Hämolyse nicht eintritt, weil das Komplement dann ungebunden bleibt, so befinden sie sich dabei in Uebereinstimmung mit unserer oben dargelegten Auffassung. Sie sehen also in diesem Falle von der Annahme ab, dass es sich um eine Verbindung des Komplements mit den sensibilisierten Erythrozyten mittels der haptophoren

[1] Bezüglich der Trennung der haptophoren Gruppe von der toxophoren führt WASSERMANN an, dass bei Toxoiden die erstere erhalten geblieben und die letztere verloren gegangen sei und berichtet weiter: «*Das Umgekehrte, d. h. Erhaltung der toxophoren und Zerstörung der haptophoren Gruppe, ist bis jetzt noch nicht beobachtet worden*» (Zeitschr. f. Hygiene, 1901, Bd. 37, S. 174). Unseres Erachtens wird diese Erwartung der Seitenkettentheorie niemals erfüllt werden; denn das ist a priori unmöglich (vergleiche die Fussnote auf Seite 185).

Gruppen bei Unwirksambleiben der toxophoren resp. ergophoren Gruppe des Komplements handeln könnte.

Nach neueren Forschungen wird das «Komplement» weiter in zwei Komponenten: «Mittelstück» und «Endstück» zerlegt; trotzdem lassen sich die haptophore und toxophore Gruppe niemals isoliert nachweisen (vgl. die Fussnote auf S. 185).

Bei der Diskussion in der k. k. Gesellschaft der Aerzte in Wien (1901, Sitzung vom 25. Oktober) sagte GRUBER folgendes: «*HANS MEYER u. RANSOM haben nämlich entdeckt, dass dieses Toxin* (Tetanustoxin) *zunächst von den peripheren Nervenendigungen aufgenommen und dann im Achsenzylinder der Nerven langsam bis zu den zentralen Ganglienzellen fortgeleitet wird. Die Inkubationsfrist stellt daher die Zeit dar, die für den Transport von der Peripherie bis zum Zentrum erforderlich ist.*» Dagegen äusserte sich PALTAUF (Sitzung vom 29. November) folgendermassen: «*Das ist an sich ganz richtig, es verhält sich so, wie der Erreger der Wut auch von den Nerven nach dem Zentrum wandert. Immerhin erklärt dieser Mechanismus doch nicht, wieso beim Einbringen des Tetanusgiftes ins Blut dasselbe ebenso wie das Diphtheriegift oder Ricin rasch aus demselben verschwindet, die Krankheitserscheinungen aber erst nach vielen Stunden beginnen.*»

Für die Erklärung der Inkubationszeit müssen nun, wie oben erwähnt, zwei Fragen in Betracht gezogen werden: 1. ob das Verschwinden der Toxine aus der Blutbahn immer die sofortige Verbindung der Gifte mit den Nervenzellen bedeutet und 2. ob die Krankheitserscheinungen trotz dem Gebundensein der Toxine an die Nervenzellen nicht sofort zutage zu treten brauchen. Die Hemmung der Vergiftungserscheinungen, ungeachtet der Verbindung der Zellen mit den Toxinen, ist bei normalem Zustande des Organismus bisher unbekannt. Es konnte niemals die Beobachtung gemacht werden, dass sich Toxine mit funktionsfähigen Zellen verbunden und keine toxischen Symptome ausgelöst hätten, denn die »Bindung« wird eben durch »Vergiftungserscheinungen« gekennzeichnet.

Aus den vorerwähnten Auseinandersetzungen über das Schicksal der antigenen Substanzen im Organismus (S. 314) geht nun zur Genüge hervor, dass sich das Verschwinden der Toxine aus der Blutbahn nicht immer in einer Verbindung derselben mit höher differenzierten Zellen (z. B. Nervenzellen) zu dokumentieren braucht.

Wir haben experimentell gezeigt, dass dabei die lymphatischen Zellen eine grosse Rolle spielen (S. 243—250). Nach unserer Auffassung hat man sich daher das Zustandekommen der Inkubationszeit folgendermassen vorzustellen:

Bei dem raschen Verschwinden der Toxine aus der Blutzirkulation werden dieselben in erster Linie von denjenigen Zellen gebunden, welche ungeachtet der Bindung keine typischen Krankheitserscheinungen zu verursachen imstande sind. Zu solchen Zellen gehören sämtliche lymphatischen Zellen. Dadurch werden die Toxine vorläufig von den spezifischen Organzellen abgehalten. Da die lymphatischen Zellen im Organismus gegenüber der Gesamtheit der harmonisierten Funktionen spezifischer Gewebszellen eine ziemlich indifferente und mehr oder weniger abgesonderte Stellung einnehmen, so können die im Zelleib der lymphatischen Zellen eingeschlossenen Giftsubstanzen in situ weiter keine Vergiftungserscheinungen verursachen wenn nur die Toxine (resp. Noxen) darin rasch vernichtet werden.

Ist nun der Organismus aber nicht immun, so geht die «intrazelluläre Vernichtung der Toxine» langsam vor sich. Inzwischen werden die Gifte, die in erster Linie von lymphatischen Zellen aufgenommen wurden, kraft der grösseren und besonderen Affinität allmählich von höheren Zellen in Beschlag genommen, in analoger Weise, wie der Gasaustausch zwischen Gewebszellen und Erythrozyten stattfindet. Dadurch werden die höheren Zellen allmählich und erst später als die lymphatischen Zellen mit einer zunehmenden Toxinmenge beladen, bis schliesslich die Vergiftungserscheinungen zutage treten. Die für diese «Umlagerung der Toxine» von lymphatischen Zellen auf die höher differenzierten, spezifischen Gewebszellen nötige Zeit stellt nach unserer Auffassung einen wesentlichen Teil der Inkubationszeit dar.

Nach dem oben Gesagten kann die Inkubationszeit gewöhnlich nicht länger als sieben Tage dauern, falls es sich bloss um Toxinwirkung und nicht um Infektion handelt; denn die von den lymphatischen Zellen aufgenommenen Toxine werden als exotische Eiweisskörper meistens innerhalb sieben Tage grösstenteils vernichtet, was sich in dem Auftreten von Antikörpern im Blutserum

dokumentiert, welche nach dieser Zeit gewöhnlich deutlich nachweisbar sind.[1]

Nach dieser Deutung der Inkubationszeit muss dieselbe ceteris paribus desto mehr verlängert werden, je hochgradiger immun der betreffende Organismus ist und je mehr gesunde lymphatische Zellen das Individuum besitzt. Dagegen muss sie sehr verzürzt werden, wenn z. B. Tetanustoxine direkt ins Gehirn oder in die Nervenfasern eingespritzt werden (ROUX u. BORREL 1898, MARIE u. MORAX 1902 etc.). Tatsächlich haben z. B. ROUX u. BORREL gezeigt, dass Tiere, deren Serum durch passive und aktive Immunisierung eine grosse Menge Antitoxin aufweist, nach kürzester Inkubation an Tetanus (tétanos cérébral) erkranken und zu Grunde gehen, wenn das Gift direkt in die Hirnsubstanz injiziert wird.

Nach den obigen Ausführungen kann die **Immunität** als ein besonderer Zustand des Organismus aufgefasst werden, bei dem die Infektion bezw. Intoxikation durch bakterielle Substanzen mit sehr langer — oder unendlich langer — Inkubationszeit verläuft. Damit wird auch gesagt, dass die Immunität keine absolute Unzugänglichkeit des Organismus für eine Infektion oder Intoxikation schafft, sondern dass der Organismus trotz der unmerklichen oder ganz ausbleibenden Erkrankung doch infiziert sein kann, wobei die lymphatischen Zellen an der Vernichtung der Noxen und an der Erzeugung der Antikörper tätig sind, sodass die höheren Organzellen von der Infektion oder Intoxikation verschont bleiben. Dieser Zustand des Organismus ist also nichts anderes

[1] EHRLICH gibt folgendes an: « *Ein Gemisch von 0.6 ccm Gift + 210/200 I.-E. ruft bei Kaninchen nach 16-tägiger Inkubation unter Lähmungserscheinungen den am 22. Tage erfolgenden Tod hervor.* » (Gesammelte Arbeiten zur Immunitätsforschung 1904, S. 741.) Diese lange Zwischenzeit bis zum Auftreten der Lähmungserscheinungen darf nicht ausschliesslich als die Inkubationszeit gedeutet werden, indem es sich dabei um die sogenannte postdiphtherische Lähmung, also um sekundäre Erscheinungen der Intoxikation handelt. Bei dieser Gelegenheit sei darauf hingewiesen, dass die sogenannte Immunitätseinheit (I.-E.) **nur für Meerschweinchen** von 250 g Körpergewicht bestimmt worden ist. Es ist aber als ein Fehlschuss zu bezeichnen, dass ein für Meerschweinchen ungiftiges Toxin-Antitoxingemisch für Kaninchen ebenfalls indifferent sei, den die EHRLICH'sche (aber nicht ARRHENIUS'sche) chemische Theorie der Toxin-Antitoxinneutralisation, wonach ein chemisch neutraler, indifferenter Körper dabei entstehen soll, mit sich bringt.

als Infektion oder Intoxikation mit Inkubation ohne Anschluss der Krankheitserscheinungen. Nach dieser Anschauung kommt also der Inkubationszeit eine hohe immunisatorische Bedeutung zu.

Tatsächlich hat z. B. KNORR (1897) gezeigt, dass Hühner Tetanusantitoxine produzieren, ohne dass sie tetanische Symptome zeigen, was bereits durch v. BEHRING konstatiert worden war. METSCHNIKOFF (1897) machte auch die Beobachtung an einem Alligator mississipiensis (500 g Körpergewicht), dass Tetanustoxine im Blute desselben sehr lange Zeit vorhanden waren und die Antitoxine erst am Ende von 58 Tagen nachweisbar wurden, während das Tier nicht einmal eine Erhöhung der Körpertemperatur zeigte.

Solche Tatsachen sind nichts anderem zuzuschreiben, als der Fähigkeit der lymphatischen Zellen, die materia peccans (intrazellulär) zu verdauen und infolgedessen den Antikörper zu produzieren, welcher Vorgang sich auch während der Inkubationszeit abspielt.

Nach der Seitenkettentheorie müssten solche Befunde derart erklärt werden, dass sich das Toxin mit seiner haptophoren Gruppe an die Rezeptoren der Nervenzellen verankert und dieselben geschädigt hätte, ohne dass dabei die toxophore Gruppe ihre Funktion entfaltete, was eine übermässige Produktion der Rezeptoren und Abstossung derselben zur Folge hätte. Es ist dabei sehr merkwürdig, dass die von den Nervenzellen infolge Ueberzahl abgestossenen Rezeptoren, die doch nach EHRLICH wegen ihrer Toxin neutralisierenden Fähigkeit in den vergifteten Zellen selbst viel nützlicher sein könnten als im Blute, sich jetzt dauernd im Serum aufhalten und nicht daraus verschwinden.

KNORR führte bereits im Jahre 1898 folgendes an: « *Es macht den Eindruck, als ob die Verbindung des Giftes mit der spezifischen Substanz der zunächst gelegenen empfindlichen Elemente eine träge wäre und Teile des Giftes währenddessen an anderen, entfernter liegenden Orten des Körpers Antitoxin hervorbrächten, als ob also der Körper solcher Tiere zu gleicher Zeit verschiedenartig reagiere: in der Nähe der Gifteinführungsstelle mit Kranheitserscheinungen, weiter entfernt mit Antikörperproduktion* ». Damals gelangte KNORR, beeinflusst von der Seitenkettentheorie, zu keiner klaren Vorstellung über die Verteilung der Giftsubstanzen im Organismus, über das Wesen der Inkubationszeit, über das Vorkommen und Verschwinden der Antikörper im Serum etc. — kurz, über die Gesamtheit immunisatorischer Vorgänge. Die oben

gegebene Deutung des Tatsachenmaterials dürfte nun den Sachverhalt als leicht verständlich erscheinen lassen, wobei man anstatt den toxischen Substanzen zwei «Fangarme» («Gruppen» oder «Seitenketten») anzuhängen, im Körper des Organismus wenigstens zwei Zellgruppen — lymphatische Zellen einerseits und spezifische Parenchymzellen andererseits — zu unterscheiden hat, deren Reaktionen gegenüber den toxischen Substanzen total verschiedene sind, indem sich die einen durch intrazelluläre Vernichtung der Noxe, die anderen durch Krankheitserscheinungen charakterisieren. PETTERSSON äusserte sich auch im gleichen Sinne: «*Durch die Aufnahme der Bakterien durch die Leukozyten werden die empfindlicheren Zellen des Körpers vor der Vergiftung der Zerfallsprodukte derselben geschützt*» (Zentralbl. f. Bakt. I. T. Orig. 1906, Bd. 40, S. 547).

EHRLICH gab 1903 unter dem Titel «*Toxin und Antitoxin*» folgendes an: «*Für den unbefangenen Leser möchte ich als schlagendsten Beweis für die Bedeutung der Trennung von Giftbindung und Giftwirkung für das Verständnis der Inkubation hier nur die Versuche MORGENROTH's über den Tetanus des Frosches erwähnen. ..... Lässt man Frösche, denen Tetanus-Toxin injiziert ist, tagelang im Eisschrank und setzt sie dann höheren Temperaturen aus, so verhalten sie sich genau so, als ob sie eben erst geimpft worden wären. Und trotzdem ist das Toxin schon in der Kälte vom Zentralnervensystem gebunden worden; denn, auch wenn einige Tage nach dem Aufenthalt in der Kälte eine das ins Blut injizierte Toxin überreichlich absättigende Menge Antitoxin eingespritzt wird, tritt Tetanus ein, wenn der Frosch nur in die Wärme gebracht wird. Ja, noch mehr! Bringt man Frösche, die nach der Giftinjektion einen Tag hoher Temperatur ausgesetzt waren, in den Eisschrank, so erkranken sie nicht; bringt man sie nach Tagen oder Wochen aber wieder in die Wärme zurück, so erkranken sie nach einer abgekürzten Inkubationszeit. Sollen noch deutlichere Belege für die langsame Wirkung der toxophoren Gruppe beigebracht werden?*» (Gesammelte Arbeiten zur Immunitätsforschung, 1904, S. 760—761.)

Dieser Befund sagt uns jedoch nichts anderes, als dass 1. das Zentralnervensystem der Frösche in der Wärme gegenüber dem Tetanustoxin beträchtlich empfindlicher ist als in der Kälte, 2. die Umlagerung der Toxine von den lymphatischen Zellen auf die Nervenzellen erst in der Wärme vor sich geht und dass

3. die nachträglich injizierte Antitoxinmenge nicht mehr imstande war, diese Umlagerung zu verhindern, weil a) das Toxin in den lymphatischen Zellen in einem konzentrierten Zustande eingeschlossen ist und b) das Antitoxin im Serum keinen direkt vernichtenden Einfluss auf dieses (intrazelluläre) Toxin ausüben kann und somit aus dem Organismus allmählich eliminiert wird.

Anmerkung. Bei EHRLICH ist es typisch, dass er Phänomene, die unter verschiedenen äusseren Bedingungen beobachtet worden sind, ohne weiteres auf die Wirkung besonderer Substanzen oder besonderer Teile derselben («Gruppen») zurückführt. So ist seine Anschauung über die Pluralität der Toxine, Antikörper, Komplemente, toxophore und haptophore Gruppe etc. begründet worden. Nach ihm wird jedes Phänomen durch eine besondere Substanz hervorgerufen, eine Schlussfolgerung, die seinerzeit von MAX GRUBER (1901), ARRHENIUS (1903, 1907), MADSEN (1904) etc. angegriffen wurde.

NB. DOLD u. UNGERMANN (1911) haben konstatiert, dass die Inkubationszeiten bei Cobragift-, Diphtheriegift- und Tetanusgiftvergiftungen durch die gleichzeitige Darreichung von aktivem Meerschweinchenserum bedeutend verkürzt werden. Sie sagen, dass «*Lecithin und die Lipoide des frischen Serums die Toxine infolge einer besonderen Affinität an sich reissen, wobei sie wahrscheinlich rein physikalisch als Lösungsmittel wirken*». «*Die schon vor der Injektion in Lipoiden gelösten Toxine*», bemerken die Autoren weiter, «*können nunmehr rascher in die Lipoide der Zellmembran eindringen und die Vergiftung hervorrufen; daher ist die Inkubationszeit verkürzt*». KYES u. SACHS (1903) und KYES (1903) haben ebenfalls die Notwendigkeit der Lecithine für die Wirksamkeit von Cobragift betont.[1]

Derartige Tatsachen könnten wohl für die Erklärung der «Abkürzung» der Inkubationszeit verwertet werden, ändern aber an der Auffassung über das Wesen der Inkubationszeit nichts. Denn die ohne besonderen Zusatz von Lecithin bestehende besondere Affinität zwischen z. B. Nervenzellen und Tetanusgiften ist seit DÖNITZ, KNORR, WASSERMANN u. TAKAKI, MARIE u. MORAX, TIFFENEAU u. a. bekannt, ebenso die Tatsache, dass Toxine sich nicht lange in der Blutbahn aufhalten, sondern rasch aus derselben verschwinden (DÖNITZ, MADSEN, KRAUS u. LIPSCHÜTZ etc.).

---

[1] Im Gegensatz dazu wird die Wirkung von Tetanustoxin nach K. TAKAKI, LANDSTEINER u. BOTTERI, IGNATOWSKY etc. mittels Cholesterin, Lecithin oder Protagon stark verringert oder ganz aufgehoben (vgl. die Fussnote auf S. 121).

7. Ueber die Entstehung und den Wirkungsmechanismus der Antikörper. — Zur therapeutischen Bedeutung der sensibilisierten Vakzine.

a) Antikörper gegen artfremde Antigene. — Die klinische Bedeutung der « Heilung » und « Prophylaxis ».

Entsprechend der Auffassung der antitoxischen und antibakteriellen Immunität unterscheidet man antitoxische und antibakterielle Seren, wobei die ersteren als Heilseren (Antitoxine) und die letzteren als Immunseren bezeichnet werden. Wir haben uns jedoch dahin geäussert, dass eine derartige Unterscheidung irrelevant ist, weil sowohl Heilseren als auch Immunseren wesentlich nichts anderes als Antieiweisseren sind, und weil die sogenannte Auflösung der Bakterienleiber im Immunserum, — die wir übrigens, wie oben auseinandergesetzt, niemals beobachten konnten —, nur ein intermediäres Stadium bei der endgültigen Vernichtung der Giftsubstanzen im Organismus darstellt. Wir wollen daher auf Grund der oben erwähnten Gesichtspunkte alles unter der Bezeichnung « Antiseren » (Antieiweisseren) zusammenfassen.

Wenn Antiseren heilend wirken, d. h. die Krankheitserscheinungen teilweise oder ganz zum Verschwinden bringen, oder wenn sie prophylaktisch funktionieren, d. h. so wirken, dass Krankheitssymptome überhaupt nicht zur Entstehung gelangen, so steht man vor der Frage, auf was für einen Wirkungsmechanismus der Antiseren dies zurückzuführen sei.

Frühere Autoren, wie BEHRING, KITASATO u. a., haben angenommen, dass die Toxine durch die in den Heilseren enthaltenen Antitoxine chemisch vernichtet (« *paralysiert* ») werden. Dass dem nicht so ist, demonstrierte BUCHNER (vergl. S. 149), welcher damals in seinem Vortrage sich folgendermassen äusserte: « *Nicht immer erscheint die Wahrheit im ersten Augenblick auch angenehm und so hätte ich, offen gestanden, eigentlich lieber das gegenteilige Resultat gewünscht, ich hätte gewünscht, dass es so sei, wie man bisher allgemein annahm, dass wir im Blutserum immunisierter Tiere giftzerstörende Stoffe zur Verfügung haben. Die Aussichten für die Verwertung des Blutserums zu Heilzwecken wären selbstverständlich weit bessere, wenn wir in ihm ein Mittel hätten, um die ihm Organismus zirkulierenden Bakteriengifte ohne weiteres zu vernichten. Ein solches Mittel kennen wir leider nicht* » (BUCHNER 1893, l. c. Seite 481).

Was den Wirkungsmechanismus der Antiseren angeht, so sagte BUCHNER darüber folgendes: « *Die beiden Stoffe wirken nicht direkt aufeinander, es findet keine zerstörende Einwirkung des Antitoxins auf das Tetanusgift statt, weder in vitro noch innerhalb des Körpers, sondern die beiden Stoffe wirken nur durch Vermittelung der Organisation des Tierkörpers, indem beide den Organismus, die Gewebe, die Zellterritorien in entgegengesetztem Sinne beeinflussen. Dieser Einfluss kann beim Antitoxin offenbar nur als ein immunisierender aufgefasst werden.* » Ueber die heilende Wirkung der Antiseren sprach sich dieser Autor ferner folgendermassen aus: « *Wir können nur darauf ausgehen, durch Einführung der immunisierenden Substanzen so rasch als möglich die noch intakten Zellterritorien des Körpers in jener eigentümlichen Weise zu verändern, welche dieselben für das spezifische Bakteriengift unempfänglich macht, wir können also im besten Falle nur das Weitergreifen der Störungen, das Neuauftreten von Läsionen verhindern.* »

Von seiner chemischen Theorie ausgehend, nahm aber EHRLICH zunächst an, dass Toxine und Antitoxine eine neue, unschädliche Verbindung bilden, was er als « *Verstopfung der Seitenketten* » bezeichnete.[1] Nach und nach stellte es sich jedoch heraus, dass diese « *Verbindung* » keine feste, sondern sowohl in vitro als auch in vivo ziemlich leicht in ihre Komponenten trennbare ist (vgl. S. 149). Durch unsere Untersuchungen haben wir auch zur Genüge nachgewiesen, dass sich in den Antigen-Antikörperverbindungen (Präzipitaten) die beiden Komponenten noch in wirksamem Zustande befinden. Antikörper üben keine direkt zerstörende Wirkung auf antigene Substanzen aus! Worin besteht dann die Funktion der Antiseren im Organismus; oder wie ist ihr Wirkungsmechanismus für die Heilung und Prophylaxis der Krankheiten zu erklären?

Im Folgenden wollen wir nun zunächst auf die Erklärungsweise nach der Seitenkettentheorie eingehen, damit unsere Auffassung nachher besser verstanden werde. WASSERMANN sagt

---

[1] Ueber eine derartige Idee sagte H. BUCHNER mit Recht folgendes: « *Das* (die Spezifizität der Antikörperwirkung) *hat zu der abenteuerlichen Vorstellung geführt, als ob die Antitoxine auf die spezifischen Bakteriengifte beim Kontakt direkt zerstörend oder neutralisierend einwirken könnten . . . .* » (Münch. med. Woch. 1894, Nr. 24, S. 470). Vgl. S. 72, 78, 92, 115, 125, 148, 149 u. 260.

folgendes (Zeitschr. f. Hygiene 1901, Bd. 37, S. 174): «*Jedes Antitoxin hat eine maximale spezifische Affinität zu seinem Gifte, reisst vermöge dieser das Gift auch aus der stärkeren Verdünnung an sich und verhindert es durch diese Bindung, an die betreffende Körperzelle zu gehen, für welche es giftig ist. Es zerstört also das Antitoxin nicht das Gift, sondern es bindet dasselbe, und in der Tat kann man dies leicht nachweisen (CALMETTE, A. WASSERMANN, EHRLICH, KOSSEL).*» Hierbei erheben sich folgende Fragen: 1. Wieso ist das Antitoxin imstande, die Bindung des entsprechenden Toxins mit der höheren Zelle zu verhindern, in Anbetracht des Umstandes, dass dieses Antitoxin von der betreffenden Zelle produziert ist und nichts anderes als eine abgetrennte Seitenkette derselben (Rezeptor) darstellt, wobei die sessilen Antikörper (Rezeptoren) gegenüber dem Toxin im gleichen Sinne bindend wirken wie das Antitoxin? 2. Warum wird die Toxin-Antitoxinverbindung, deren Toxinkomponente ihren ursprünglichen Charakter immer noch beibehalten hat, nicht von den Zellrezeptoren verankert?

Weiter sagt WASSERMANN: «*Aus alledem ersehen wir, dass die Antitoxintherapie als ein reiner Kampf der Affinitäten zwischen haptophorer Gruppe des Giftes einerseits zu den Organzellen (Rezeptoren) und andererseits zu den im Blut befindlichen Organseitenketten i. e. Antitoxin aufzufassen ist.*» (Zeitschr. f. Hygiene, 1901, Bd. 37, S. 173).

Diese Auffassung wird in Fig. 35 zur bildlichen Darstellung gebracht, wo der Rezeptor der Organzelle (*RZ*) einerseits und der im Blut vorhandene Rezeptor, d. h. das Antitoxin *(AX)* andererseits einander gegenüber gestellt sind, wodurch der Kampf zwischen diesen beiden *(RZ* und *AX)* um das Toxin *(TX)* ausgedrückt werden soll. Hier drängt sich sofort die Frage auf: Wie kommt es, dass **das bindende Prinzip** der Zellrezeptoren mit demjenigen der Antitoxine **nicht gleichsinnig** dargestellt wird, wenn die Antitoxine nach der Seitenkettentheorie nichts anderes als die in die Blutbahn abgestossenen Zellrezeptoren sind? *RZ* und *AX* sollten sich nicht um die Bindung von *TX* bekämpfen, sondern sie sollten (qualitativ) gleichsinnig (d. h. bildlich in derselben Richtung) anziehend wirken.

NB. Im ersten Teile dieser Arbeit haben wir uns dahin geäussert, dass die Bindung zwischen gelöstem Antikörper und gelöstem Antigen energischer und

vollständiger erfolgt, als zwischen gelöstem Antikörper und unlöslicher antigener Zelle (vgl. S. 36, 88, 152—153, sowie Fig. 13, *f*, S. 154). Bei dem hier in Rede stehenden Kampf der beiden bindenden Kräfte *(RZ* und *AX)* kommt jedoch eine derartige Aviditätsverschiedenheit nicht in Betracht, sondern lediglich die Wesensverschiedenheit und also der Antagonismus der bindenden Prinzipien. Wir werden die Diskussion dieser Frage später (XII. Abschnitt, 4. Diskussion des zweiten Teiles) noch eingehender zur Sprache bringen.

Da zu einem Kampf mindestens zwei Wirkungszentren, welche im entgegengesetzten Sinne funktionieren, gehören, so ist einfach undenkbar, wie *AX*, welches von einer spezifischen Parenchymzelle *(PZ)* abgestossen worden ist, gegenüber derselben in einem **qualitativ anderen Sinne** bindend wirken und derselben die Aufnahme des Toxins *(TX)* streitig machen oder event. das gebundene Toxin davon losreissen sollte, um dasselbe in die Blutzirkulation zu bringen. Hier lässt sich noch weiter fragen: Wozu muss das Antitoxin *(AX)* gegen seine Mutterzelle *(RZ)* Krieg führen und das Toxin nur an sich binden, wenn die Fähigkeit ihm nicht zu Gebote steht, das Toxin durch seine Bindung allein zu vernichten, und namentlich wenn dieses *(AX)* keinem anderen Wirkungszentrum als seiner Mutterzelle *(PZ)* angehören darf?

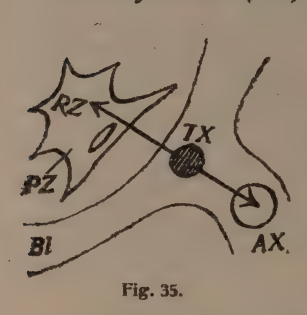


Fig. 35.

Bildliche Darstellung der Auffassung WASSERMANN's über den Wirkungsmechanismus der Antiseren nach der Seitenkettentheorie.

PZ = Organzelle.
RZ = Rezeptor der Organzelle.
Bl = Blutbahn.
TX = Toxin im Blut.
AX = Antitoxin im Blut.

Die Seitenkettentheorie nimmt die qualitative Gleichheit der beiden bindenden Kräfte an: RZ = AX.

Da das Antitoxin im Serum frei schwebt und die Organzelle an einer bestimmten Stelle fixiert ist, so sollte eigentlich 1. das Antitoxin sich nach der vergifteten Organzelle hinbegeben (vgl. Fig. 10, *B*, S. 136) und 2. die Antigen-Antikörperverbindung noch in die Organzelle aufgenommen werden, weil zwischen dem Gift und Rezeptoren eine gegenseitige und zwar mit dem Antikörper gleichsinnige Affinität vorhanden sein muss und weil bei einer Antigen-Antikörperverbindung der Antigencharakter nicht verloren geht. Es sollte demnach eine gemeinschaftliche Verbindung zwischen *RZ, TX* und *AX* resultieren (Fig. 36).

Tatsächlich glaubt E. MARX (1902) nachgewiesen zu haben, dass die Tetanustoxin bindende **Hirnsubstanz** und das **Tetanusantitoxin** denselben Stoff darstellen und somit **gleichsinnig bin-**

dend wirken. Seine Schlussfolgerung lautet: «*Die tetanusgift-neutralisierenden Wirkungen des Meerschweinchengehirnes und des Antitoxins summieren sich bei Einwirkung auf das Gift in vitro*» (MARX, l. c., vergl. auch Gesamm. Arbeiten zur Immunitätsforschung, 1904, S. 514). Das würde also auch in vivo genau dasselbe bedeuten, was in Fig. 36 anschaulich gemacht ist.

Sollten die Rezeptoren der Nervenzellen und das Antitetanustoxin im gleichen Sinne bindend und darum sich summierend funktionieren, so müsste ja folgendes geschehen: Da *RZ* an einer Stelle fixiert ist (1) und ein Toxin niemals mit Antitoxin gesättigt — *verstopft* — werden kann (2) (S. 126, 149, 260 ff) und da *AX* nach EHRLICH mit *RZ* identisch ist (3), so würde *AX* in die Zelle (*PZ*) hineindringen und sich auch mit *TXZ* verbinden. Ebenfalls würde jede in der Blutbahn entstehende Antigen-Antikörperverbindung (*TA*) auch von der Zelle (*PZ*) aufgenommen werden. Durch ihren sich steigernden Toxingehalt würde sie weiter die Fähigkeit erlangen, die im Blute noch vorhandenen Antikörpermoleküle (*AX*) zu binden, wodurch hinwiederum ihre toxinbindende Kraft erhöht würde. Infolge dieses circulus vitiosus müssten bei der Antitoxindarreichung immer heftigere Vergiftungserscheinungen auftreten, weil einerseits trotz der Bindung des Toxins (der haptophoren Gruppe) seine toxophore Gruppe ganz intakt bleibt und andererseits den Nervenzellen die Fähigkeit abgeht, Toxine (die toxophore Gruppe) zu vernichten.[1]

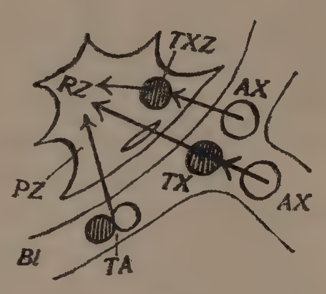


Fig. 36.

Zur Darstellung der notwendigen Folgeerscheinung gemäss der Auffassung der Seitenkettentheorie, wonach RZ und AX gleichsinnig und darum sich summierend wirken müssen.

PZ = Organzelle, z. B. Nervenzelle.
RZ = Rezeptor.
TXZ = An die Zelle gebundenes Toxin. (Die Zelle PZ ist also vergiftet).
Bl = Blutbahn.
TA = Toxin-Antitoxinverbindung.
TX = Toxin.
AX = Antitoxin, d. h. in die Blutbahn abgestossener Zellrezeptor (RZ).

Die Annahme EHRLICH's, dass die Rezeptoren nach ihrem Uebertritt in die Blutzirkulation als Antikörper eine Aviditätszunahme aufweisen, ändert an

[1] Da die Toxine durch die Bindung an Rezeptoren nicht vernichtet werden, so bleiben sie eben im gebundenen Zustande auch toxisch wirkend.

diesem Sachverhalte nichts; denn es muss völlig irrelevant sein, ob sich die Intensität der Avidität bei Antikörper (*AX*) und Rezeptor (*RZ*) übereinstimmend oder verschieden verhält, solange die beiden (*AX*) und (*RZ*) in ihrer toxinbindenden Qualität im gleichen Sinne und darum sich summierend wirken sollen.

Nach dem oben Erwähnten sind wir zu der Annahme gezwungen, dass die bindende Kraft der Rezeptoren z. B. der Nervenzellen einerseits und der Antitetanustoxine im Blutserum andererseits qualitativ ganz besonderer Natur sein muss. Der Unterschied zwischen den bindenden Kräften der Organzellen und Antikörper ist nicht im quantitativen, sondern im qualitativen Sinne zu verstehen. Sonst ist der von WASSERMANN, wie oben erwähnt, zwischen den Zellrezeptoren einerseits und Antikörpern andererseits angenommene **Kampf um die Bindung der Toxine** unmöglich.

Dieser Auffassung von WASSERMANN können wir uns jedoch sofort anschliessen, wenn wir denselben als durch die Tätigkeit zweier verschiedener, antagonistisch fungierender Wirkungszentren bedingt auffassen, deren eines durch die Gesamtheit der empfänglichen höher differenzierten Parenchymzellen, deren anderes durch die Gesamtheit der lymphatischen Zellen dargestellt wird, wobei es die letzteren sind, welche mit der Fähigkeit der Antikörperbildung und -absonderung ausgezeichnet sind, während dieses Vermögen den Organzellen abgeht.

Der Leser ersieht daraus, dass also die lymphatischen Zellen, wenn man unsere Auffassung über den Wirkungsmechanismus der Antiseren zu Grunde legt, genau dasselbe Schicksal erleiden müssten, welches bei der Voraussetzung der EHRLICH'schen Theorie, wie soeben geschildert, die Parenchymzellen treffen würde, nämlich die durch den circulus vitiosus bedingte vermehrte Toxinaufnahme.

Es darf aber wohl mit Recht den lymphatischen Zellen einerseits ein stärkeres Toxin vernichtendes Vermögen zugesprochen werden, andererseits in Folge ihrer niedrigeren biologischen Qualität eine geringere Empfindlichkeit gegenüber dem Toxin. Von besonderer Wichtigkeit ist ferner noch die Tatsache, dass diese Zellen mit einem beträchtlich hochgradigeren Proliferationsvermögen ausgestattet sind, das sie gegenüber dem Toxinreiz zur Geltung bringen (vgl. S.314/315).

Wir kommen somit zu folgender Vorstellung über die Entstehung der Antikörper: Die Antikörper werden nicht von höheren Parenchymzellen, sondern von den lymphatischen Zellen produziert. Sie gehören den lymphatischen Zellen an und sind also an das Zirkulationssystem, besonders die Blutbahn gebunden.[1] Die Rezeptoren der spezifischen Organzellen und die Antikörper können nicht identisch sein. Ihre Bindungen können daher nicht gleichsinnig, somit auch nicht sich summierend wirken.

Was den Wirkungsmechanismus der Antiseren anbetrifft, so kann derselbe gemäss den schon oben gemachten Ausführungen über das Schicksal antigener Substanzen im Organismus usw. nicht anders gedeutet werden, denn als künstliche Herbeiführung der Inkubationszeit. Erfolgt sie bei schon ausgebrochenen Krankheitserscheinungen, dann liegt die Heilung vor, erfolgt sie dagegen noch vor dem Auftreten derselben, dann ist das Prophylaxis.

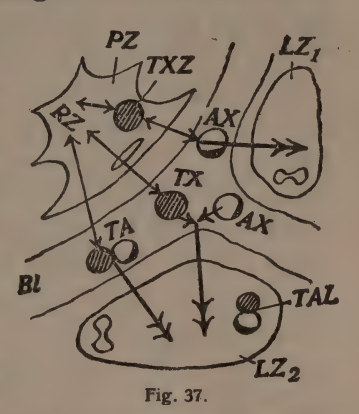


Fig. 37.

Zur Erklärung des Wirkungsmechanismus der Antiseren nach unserer Auffassung.

RZ und *AX* sind nicht identisch, AX funktioniert im Zusammenhang mit LZ_1, LZ_2 gegenüber der Affinität zwischen RZ und TX resp. TXZ.

Den Wirkungsmechanismus der Antiseren sowohl bei der Heilung als auch bei der Prophylaxis haben wir uns also wie folgt vorzustellen (Fig. 37): Die als Folge der immunisatorischen Tätigkeit lymphatischer Zellen davon erzeugten wirksamen Substanzen (Antikörper, *AX*) sind sowohl im eigenen, als auch im fremden Körper imstande, erstens die Toxine **gegenüber den höheren Zellen antagonistisch** zu binden

[1] Dass Antikörper in anderen Körperteilen als im Blutzirkulationssystem entweder nicht nachweisbar sind oder allmählich resorbiert werden, geht aus den Untersuchungen von BORDET (1904), MANOUÉLIAN (1911), MORAX u. LOISEAU (1911) über die Antikörper im humor aqueus hervor. Allerdings berichtete v. DUNGERN (1903) über einen Fall von Antikörperbildung in der Augenkammer eines Kaninchens. Es ist aber fraglich, ob es sich um ein spezifisches Präzipitin handelte. Jedenfalls wird ein solcher Antikörper rasch in die Blutbahn resorbiert werden. Wenn RÖMER (1901) die Konjunktiva eines Kaninchens gegenüber Abrin immunisiert hat, so handelt es sich nicht um eine Antikörperansammlung im Konjunktivalsack oder im zirkumskripten Bindegewebe.

und zweitens die phagozytäre Funktion lymphatischer Zellen zu unterstützen und zwar in dem Sinne, dass dadurch ihre Tätigkeit sehr gesteigert wird.

Die Streitfrage, ob die Antiseren dabei auf die lymphatischen Zellen stimulierend wirken (METSCHNIKOFF, BORDET, BESREDKA u. a.), oder ob sie die antigenen Substanzen opsonieren (WRIGHT u. DOUGLAS, NEUFELD, EHRLICH, WASSERMANN, SACHS u. a.), oder ob die Bakterien durch Antisera abgetötet (BUCHNER u. a.) oder aufgelöst (PFEIFFER u. a.) werden, ist eigentlich von keinem Belang, genug, dass die Phagozytose dabei energischer wird, was seit BOUCHARD, DENYS u. LECLEF immer deutlicher festgestellt wurde.

Derjenige Teil der Toxinmenge, welcher sich mit höheren Gewebszellen verbunden und so den Ausbruch der Krankheit bedingt hat (*TXZ*), wird nunmehr durch die Antisera (*AX*) diesen wieder entrissen, indem Antiseren und lymphatische Zellen gemeinschaftlich und im gleichen Sinne gegenüber der Bindung der Toxine an die Organzelle funktionieren (Fig. 37, *TXZ*, *AX* u. LZ_1).

Die von den vergifteten (höher differenzierten) Zellen befreiten Toxine werden an Antikörper gebunden (*TA*), den lymphatischen Zellen (LZ_2) übergeben, oder — wenn man dies anders ausdrücken will — von denselben aufgenommen und zwar für die weitere intrazelluläre Vernichtung der Giftstoffe (siehe *TAL*). Die von den Toxinen befreiten Organzellen erlangen sodann wieder ihre physiologischen Funktionen, was wir mit dem Ausdruck «Heilung» bezeichnen. In dieser Zeit sind die lymphatischen Zellen noch rege tätig, um die aufgenommenen Toxine resp. Noxen zu vernichten. Es ist somit die heilende und die prophylaktische Wirkung der Antiseren nichts anderes als die künstliche Herbeiführung der Vorgänge, die sich auch während der Inkubationszeit abspielen.[1]

Zum Verstehen des Wirkungsmechanismus der Antiseren erachten wir als sehr wichtig, einen wesentlichen Unterschied zu machen zwischen den Bindungen der Toxine einerseits an die höher differenzierten Parenchymzellen, andererseits an die Antikörper, welch' letztere gemeinschaftlich mit lymphatischen Zellen gegenüber den ersteren im entgegengesetzten Sinne bindend

[1] In Fig. 37 ist der Antikörper (*AX*) mit einem nicht ganz runden Kreis dargestellt, wodurch zum Ausdruck gebracht werden soll, dass es sich hier um den nicht körpereigenen, sondern um einen artfremden Eiweisskörper handelt, der also an und für sich noch als ein Antigen funktionieren kann.

wirken. Somit haben wir zwei Wirkungszentren kennen gelernt, welche sich um die Bindung oder Aufnahme der Toxine bekämpfen, nämlich die **Organzellen** einerseits und die **lymphatischen Zellen** andererseits.

Wenn es auch sehr häufig vorkommen kann, dass die bindende Kraft zwischen Parenchymzellen und Toxinen gegenüber der gemeinschaftlichen Einwirkung der Antikörper und lymphatischen Zellen eine viel stärkere ist, sodass die Heilung oder Prophylaxis nicht möglich ist, so darf die heilende resp. prophylaktische Wirkung (Tendenz) der Antikörper und lymphatischen Zellen deswegen nicht in Abrede gestellt werden.

EHRLICH äusserte sich nun folgendermassen: «*Gerade die Annahme, dass die Antitoxine nichts anderes sind, als die abgestossenen, giftbindenden Rezeptoren, mit der sich unmittelbar ergebenden Konsequenz, dass die Verbindung Toxin-Antitoxin ungiftig sein muss, ist der Schlüssel meiner ganzen Theorie.*» (Gesam. Arbeiten zur Immunitätsforschung, 1904, S. 771.) Nach den obigen Ausführungen ist dazu zu bemerken, dass eine Toxin-Antitoxinverbindung immer noch giftig wirken kann, solange dieselbe sich in Gewebsflüssigkeiten befindet, weil eine derartige Verbindung sehr reversibel ist und das Toxin sehr leicht wieder von den empfindlichen spezifischen Organzellen aufgenommen werden kann. Das Ungiftigwerden der Toxin-Antitoxinverbindungen geschieht erst dann, wenn sie von lymphatischen Zellen aufgenommen und so den höheren Zellen unzugänglich gemacht worden sind.

Diese intrazelluläre Einschliessung der Toxine in Form von Toxin-Antitoxinverbindungen durch lymphatische Zellen ist bloss der erste Schritt zur gänzlichen Vernichtung der Toxine. Wenn die Funktion der lymphatischen Zellen eine ungenügende ist, dann können wieder Vergiftungserscheinungen an den Tag treten, indem spezifische Organzellen die Toxine wieder aufnehmen. Auf diese Weise kämpfend, schützen die lymphatischen Zellen die höher organisierten Zellen vor der Intoxikation. Der Wirkungsmechanismus kann somit nur durch die Berücksichtigung des gegenüber den spezifischen Organzellen antagonistisch bindenden Prinzips der Antiseren, wobei eben die lymphatischen Zellen die Hauptrolle spielen, verstanden werden. Also erst im Zusammen-

hang mit den lymphatischen Zellen — den gegenüber der Bindung der Toxine an die höheren Zellen kämpfenden Wirkungszentren — können die Antiseren ihre therapeutische und prophylaktische Wirkung gewährleisten[1] (vgl. S. 252, sowie S. 317).

NB. PETTERSSON hatte sich auch in ähnlichem Sinne geäussert: «*Von den zwei Leistungen des Tieres im Kampfe gegen die Infektion, die in den Vordergrund treten, nämlich das Vernichten der Parasiten und das Schützen der empfindlichen Körperzellen vor der Wirkung der giftigen Bakterienstoffe, wird das erste von dem Serum vollführt, während das letztere die Aufgabe der Leukozyten ist. Zwischen den beiden besteht aber eine wundervolle Wechselwirkung, indem die Schutzmittel sich in ihrer Wirkung gegenseitig unterstützen. Das Immunserum beschleunigt und verstärkt die Phagozytose und bewirkt dadurch ein rascheres und vollständigeres Beseitigen der Giftstoffe durch die Leukozyten. Dies ermöglicht andererseits die Zufuhr des zur Bakteriolyse nötigen Komplements*» (Zentralbl. f. Bakt. I. Abt. Orig. 1906, Bd. 42, S. 63).

PETTERSSON stellte dabei die Entstehung der Antikörper, sowie des Komplements von den lymphatischen Zellen in Abrede (vergl. S. 247).

---

[1] EHRLICH hatte das Antitoxin mit einem Blitzableiter verglichen und äusserte sich darüber wie folgt: «*Ebenso wie man nicht eine beliebige Eisenmasse als Blitzableiter bezeichnen kann, sondern diesen Namen nur für solche Eisenteile verwenden wird, die den Blitz von bestimmten Orten ablenken, wird man den Namen Antitoxin nur jenen toxinophilen Gruppen vindizieren, welche als solche im Blute kreisen und so das Gift von den gefährdeten Organen ableiten können*» (Ges. Arbeiten zur Immunitätsforschung, 1904, S. 535). Gemäss unserer vorerwähnten Auffassung (Fig. 36) vertreten die lymphatischen Zellen gerade die Rolle der Erde, mit welcher jeder Blitzableiter in direkte Verbindung gebracht werden muss. Der EHRLICH'sche Blitzableiter (Antikörper) schwebt allein in der Luft (im Serum) ohne den notwendigen Anschluss der Erde (lymphatischen Zellen); denn das Antitoxin selbst ist nicht imstande, durch **Bindung** das Toxin zu vernichten. Der Blitz (Toxin) muss doch durch den Blitzableiter (Antitoxin) irgendwohin abgeleitet werden, wo er zerteilt, resp. vernichtet wird. Wenn eine lymphatische Zelle mit der Erde und der Antikörper mit einem Blitzableiter zu vergleichen ist, dann kann der Antikörper nichts anderes als ein **direkter Ausläufer der lymphatischen Zelle** sein. Durch diese Vergegenwärtigung wird die Tatsache umso besser verständlich, dass die Antikörper ausschliesslich im Serum bleiben und nicht in die Toxin enthaltenden Organzellen hineindringen, um das Toxin an Ort und Stelle der Intoxikation zu vernichten.

Es sei noch darauf hingewiesen, dass bei der Infektion der Gehalt des Serums an Komplement in der Regel zurückgeht. Und dies hat unserer Ansicht nach eine besondere immunisatorische Bedeutung, die in der folgenden Diskussion auseinandergesetzt werden soll.

b) Auto- und Isoantikörper.

Es wurden von vielen Autoren Mitteilungen über die Auto- resp. Isoantikörper gemacht und zwar unter Heranziehung verschiedener Kriterien, wie Intoxikationserscheinung, Hämolyse, Agglutination, Präzipitation, Anaphylaxie etc. (EHRLICH u. MORGENROTH, METSCHNIKOFF, UHLENHUTH, ASCOLI, EISENBERG, LIEPMANN, LANDSTEINER, LANDSTEINER u. LEINER, NOGUCHI, METALNIKOFF, NÉFÉDIEFF, BIERRY, ADLER, v. DUNGERN u. HIRSCHFELD, HALPERN u. a. m., vgl. auch S. 27).

NÉFÉDIEFF (1901) unterband z. B. einem Kaninchen einen der Ureteren und fand nach einer gewissen Zeit, dass sein Serum auf andere Kaninchen als ein akute Albuminurie verursachendes Nierengift einwirkt, während seine eigene Niere intakt bleibt. Dieselbe Tatsache wurde durch BIERRY (1901) bei einem Hunde festgestellt, dem die Arteria renalis der einen Seite unterbunden worden war.

METALNIKOFF (1900) spritzte die Spermatozoen eines Meerschweinchens A einem andern B subkutan ein und fand, dass das Serum von Tier B in vitro gegenüber den Spermatozoen der Meerschweinchen A, B, C etc. giftig, d. h. rasch abtötend einwirkte, während die Spermatozoen vom Tier B in vivo ganz intakt bleiben.[1] Darüber schreibt der Autor folgendermassen: «*Ce qui est très curieux, c'est que le cobaye, dont le sang contient des toxines très actives pour ses propres spermatozoïdes in vitro, présente lui-même des spermatozoïdes aussi mobiles et vivants que le cobaye neuf.*» Dieser Befund wurde später von ADLER (1909), HALPERN (1911) etc., bestätigt.

EHRLICH u. MORGENROTH (1900) haben einen **Ziegenbock** mit dem durch Wasserzusatz lackfarbig gemachten Blut einer anderen **Ziege** vorbehandelt und gefunden, dass sein Serum **weder**

---

[1] Und zwar wohl nur im Organe und am Orte, wo die Spermatozoen physiologisch vorhanden sein müssen, nicht aber im Blute, wo dieselben vielleicht rascher vernichtet werden als bei einem nicht vorbehandelten Tiere.

in vivo noch in vitro gegen das eigene Blut lytisch wirkte, während dasselbe die Erythrozyten anderer Ziegen mehr oder weniger stark lytisch anzugreifen vermochte. Dieser Befund widerspricht also demjenigen von METALNIKOFF, ADLER u. HALPERN insofern, als nach den letzteren Autoren selbst eigene Zellen angegriffen werden, wenn sie in vitro mit eigenem Antikörper in Kontakt gebracht werden.

In solchen Fällen stehen wir vor den Fragen: 1. Sind die Albuminurie, Spermatozidie resp. Hämolyse etc. auf die Wirkung immunisatorisch entstandener Antikörper zurückzuführen? 2. Können bei einem Individuum durch Einverleibung seiner eigenen Gewebe oder derjenigen eines anderen Individuums gleicher Spezies Antikörper ausgelöst werden? und 3. Warum werden eigene Gewebe durch jene Antikörper, welche in seinem Blut kreisen und in vitro auch seine eigenen Zellen anzugreifen imstande sind, in vivo aber gar nicht geschädigt?

NB. Gegenüber dem obigen Verhalten ist es klar, dass die Antiseren, welche bei einem Tiere durch Einverleibung artfremder Gewebe ausgelöst worden sind, weder in vivo noch in vitro seine eigenen Gewebe angreifen, weil die Antikörper lediglich gegen fremde Eiweisskörper, die als Antigen dienten, gerichtet sind. So sind das Spermotoxin, Hepatotoxin, Leukotoxin, sowie die Antikörper gegen Epithelien, Erythrozyten etc. (METSCHNIKOFF 1899, BORDET 1898, EHRLICH u. MORGENROTH 1899, v. DUNGERN 1899, LANDSTEINER 1899, LINDEMANN 1900, SCHÜTZE 1900, DELEZENNE 1900, MOXTER 1900 u. a. m.) im allgemeinen als Antikörper gegen artfremde Eiweisskörper aufzufassen.

HALPERN (1911) äusserte sich mit Recht dahin, dass «*die Artfremdheit kein notwendiges Postulat ist, damit protoplasmatische Substanzen als Antigene fungieren können.*» Dieser Autor ist mit v. DUNGERN u. HIRSCHFELD derselben Ansicht, dass «*die Antikörper bloss dann entstehen, wenn das als Antigen dienende Blut einen Bestandteil enthält, der dem Blute des antikörperliefernden Tieres fehlt.*»

Wir können also im allgemeinen sagen, dass überhaupt gewebesaft- bezw. blutfremde Eiweisskörper imstande sind Antikörper auszulösen. Je hochgradiger diese (Blut-) Fremdheit ausgeprägt ist, desto grösser ist die antigene Eigenschaft und umgekehrt.

Wenn also eigene Erythrozyten, eigene Leukozyten oder eigenes Serum entweder in die Blutzirkulation oder subkutan oder intraperitoneal einverleibt werden, so werden dadurch keine Anti-

körper hervorgerufen, weil sie nicht blutfremd sind. Wenn dagegen eigene Spermatozoen, eigene Nieren-, Leber-, Linsen-, Hirnsubstanzen etc. in die Blutbahn gelangen, so müssen Antikörper — und zwar arteigene — ausgelöst werden, weil solche Stoffe **blutfremd** sind.

Die gewöhnliche, durch artfremde Eiweisskörper herbeigeführte Antikörperauslösung ist somit dadurch charakterisiert, dass die Blutfremdheit solcher Stoffe gegenüber eigenen blutfremden Geweben eine viel ausgeprägtere und hochgradigere ist. Durch die obige Betrachtungsweise werden die bisher bekannten Tatsachen über die Erzeugung verschiedener Antikörper, einerseits der Auto- und Isoantikörper mit ihrer Organspezifizität und Artspezifizität und andererseits der Antikörper gegen körperfremde Eiweisskörper (Toxine inklusive), unter einem einheitlichen Gesichtspunkte zusammengefasst.

Was den Wirkungsmechanismus der Auto- resp. Isoantikörper anbetrifft, so haben, wie bereis erwähnt, METALNIKOFF, ADLER, HALPERN etc. konstatiert, dass in vitro sowohl eigene Gewebe des die Antikörper spendenden Tieres, als auch Gewebe anderer Individuen derselben Spezies von denselben angegriffen werden, während sie in vivo auf normale Gewebe gar nicht schädlich einwirken. Darüber schreibt HALPERN 1911 folgendermassen: «*Die auffallende Tatsache, dass beim Vorhandensein von Spermo-, Nephro-, Hepato-, Leuko-Antikörpern*[1] *die betreffenden Organe auf der Höhe ihrer Leistung bleiben können, ist vollständig sichergestellt.*»

EHRLICH nahm einen als «*horror autotoxicus*» bezeichneten Mechanismus an, «*welcher verhindert, dass im Organismus Ambozeptoren entstehen, welche gegen die eigenen Gewebe gerichtet sind*» (Gesam. Arbeiten zur Immunitätsforschung 1904, S. 552). Wie oben erwähnt kreisen jedoch die gegen eigene Zellen gerichteten Antikörper in der Blutbahn, nur greifen dieselben die eigenen Gewebe in ihrem normalen Zustande und am topographisch normalen Orte nicht an.

CENTANNI (1907) will ebenfalls das Vorhandensein von Autopräzipitinen nachgewiesen haben; er berichtet folgendes: «*Die an Leberdistomatose leidenden Ovinen zeigen in ihrem Serum ein*

[1] Es handelt sich hier um Auto- resp. Isoantikörper, welche in vitro auch die eigenen Zellen des Antikörper enthaltenden Tieres angreifen.

hohes und dauerhaftes Präzipitationsvermögen für das Leberextrakt».[1] Wenn wir annehmen, dass es sich bei seinen Befunden um eine spezifische Präzipitation handelt, so fällt uns doch auf, dass das Serum nur dann mit Leberextrakt reagiert, «*wenn es sich in einem intermediären Stadium seiner autolytischen Umwandlung befindet*». Beim Versuche CENTANNI's möchten wir bloss die Tatsache hervorheben, dass der gegen Leber gerichtete Antikörper in vivo dieses Organ nicht anzugreifen vermochte, sondern lediglich das in vitro in Reaktion gebrachte Lebergewebe oder dessen Zersetzungsprodukte; denn sonst wäre das Präzipitin aus dem Serum verschwunden. Ein ähnlicher Befund wurde auch von KELLING (1905) mitgeteilt, wonach das Blutserum der Karzinomatösen mit Extrakten der Karzinomgewebe eigentümliche Präzipitate gegeben hätte.

Es ist überhaupt fraglich, ob ein Auto- resp. Isoantikörper gegen ein pathologisch verändertes Gewebe oder gegen dasjenige Organ, in welchem pathologische Prozesse fortschreiten, klinisch in einer so grossen Menge anzutreffen sei, dass dadurch eine spezifische Präzipitation nachweisbar wird.[2] Jedenfalls ist ein derartiger Auto- resp. Isoantikörper nicht befähigt, Organe und Gewebe in ihrem normalen Zustande anzugreifen.

Ein z. B. mit seinen eigenen Spermatozoen vorbehandeltes Tier kann also in seinem Serum Auto- resp. Isoantikörper gegen Spermatozoen aufweisen, die jedoch nur in die Blutzirkulation oder in irgend einen Körperteil, wo diese Zelle normalerweise nicht vorkommt, eingedrungene Spermatozoen (resp. deren spezifische Stoffe) angreifen, und zwar immer in Gemeinschaft mit lymphatischen Zellen. Gemäss dieser Auffassung sind jene toxischen Wirkungen der Seren der mit Spermatozoen, Nierengewebe, Gehirnsubstanz etc. vorbehandelten Tiere gegenüber einem anderen, gesunden Indivi-

[1] Hierbei handelte es sich um verschiedene Leberextrakte, wie z. B. die vom gesunden Kaninchen, Lamm, Hund, Ochse, Huhn, distomatösen Schaf etc. Man müsste demgemäss von einer «Organspezifizität ohne Artspezifizität» sprechen; denn die Extrakte der Leber sowohl von Huhn, als auch von Kaninchen, Hund etc. reagierten ebenfalls mit Schafserum. Eine solche Spezifizität gibt es aber nicht. Die Organ- resp. Gewebespezifizität setzt immer die Artspezifizität voraus; die Artspezifizität ist die Basis aller anderen, sekundären Spezifizitäten (vgl. S. 271 ff.)

[2] Präzipitine werden sonst erst durch die künstliche Immunisierung erzeugt.

duum derselben Spezies nicht auf den spezifischen Antikörper, sondern auf besondere, toxische Serumsubstanzen, welche bei der Vorbehandlung der Tiere neben dem Antikörper noch erzeugt werden, zurückzuführen.

Zur Unterstützung der obigen Ansicht möchten wir auf den Befund von FRIEDBERGER u. KUMAGAI (1914) hinweisen, dass das Serum eines mit Froschserum vorbehandelten Kaninchens, d. h. ein Antifrosch-Kaninchenserum gegenüber einem herausgeschnittenen, überlebenden Froschherzen gar nicht giftig einwirkte (l. c. S. 305).

Diese Feststellung steht mit unseren früher beschriebenen Befunden im Einklang, wonach Antikörper nicht in die Antigen enthaltenden Zellen hineindringen, sondern daraus die antigenen Stoffe in die Blutzirkulation entziehen (S. 53—55), um dann dieselben den lymphatischen Zellen zur endgültigen Vernichtung zu übergeben (S. 337, Fig. 37). Antikörper besitzen nicht die Eigenschaft, auf die normalen (antigenen) Gewebe giftig einzuwirken, sondern sie sind dazu bestimmt, eigene Organzellen vor der durch das Antigen bedingten Vergiftung zu schützen, indem giftige antigene Substanzen daraus entzogen und gebunden werden. Ein Antifrosch-Kaninchenserum schützt Kaninchenorgane vor der Vergiftung durch Froscheiweiss, greift jedoch Froscheiweiss insofern nicht an, als Froschorgane damit nicht vergiftet werden.

Dass Antikörper — seien sie diejenigen, welche gegen artfremde Eiweisskörper gerichtet sind oder diejenigen, welche mit körpereigenen resp. arteigenen Eiweisskörpern erzeugt worden sind, (d. h. Auto- resp. Isoantikörper) 1. nicht in die Parenchymzellen eindringen, 2. gegenüber normalen Organen und Geweben nicht giftig einwirken und 3. nur im Zusammenhange mit den lymphatischen Zellen ihre Funktion vollenden können, erachten wir für die Lehre des Wirkungsmechanismus der Antiseren als sehr wichtig.

Unsere Auffassung über die Entstehung und den Wirkungsmechanismus der Antikörper lässt sich also in den folgenden Satz zusammenfassen: Antikörper werden infolge der intrazellulären Verdauung blutfremder (oder noch präziser ausgedrückt: leukozytenfremder) Eiweisskörper (Antigene) durch die lymphatischen Zellen von diesen produziert und im Blutkreislauf aufgehalten, sodass kraft

der spezifischen Affinität derselben die antigenen Substanzen zunächst in die Blutzirkulation hereingezogen werden, wo die Antigene vermittels der Antikörper rascher und ausgiebiger von lymphatischen Zellen zu ihrer endgültigen Vernichtung aufgenommen werden. Die Antikörperbildung einerseits und die Antigenvernichtung andererseits sind vor allem[1] durch den Grad der Leukozytenfremdheit[2] antigener Stoffe determiniert.

NB. Gemäss dem oben Gesagten erklärt sich auch die Tatsache, dass Noxen (Mikroben oder deren Toxine) ungeachtet des hohen Antikörpergehaltes im Serum doch noch imstande sein können, lokale Entzündungen hervorzurufen, wie es bei tétanos cérébral (vgl. S. 327) der Fall ist. Auch MARIE (1902) machte dieselbe Beobachtung bei immunisierten Tieren bezüglich der Infektion mit Virus der Hundswut.

Indessen beobachtete P. RÖMER (1901) bezüglich der Immunität gegenüber Abrin, « *dass durch subkutane prophylaktische Serum-Injektionen die äussere Entzündung am Auge vollkommen verhütet werden kann* » (l. c. S. 105). [Die Konjunktiva besteht doch, abgesehen von ihrem Epithelüberzug, aus nichts anderem als bindegewebigen (lymphatischen) Zellen.]

Unsere obenerwähnte Ansicht über die Antikörperbildung durch lymphatische Zellen findet auch in den Beobachtungen über die lokale Antikörperbildung und die lokale Immunität von verschiedenen Autoren, wie z. B. v. DUNDERN 1903, KRAUS u. LEVADITI 1904, RÖMER 1901 etc., eine weitere Stütze.

RÖMER, der vom Konjunktivalsack aus die Abrinimmunität einleitete, stellte darüber den folgenden Satz auf: « *Bei lokaler Immunität braucht die allgemeine noch nicht ausgebildet zu sein, aber keine allgemeine Immunität ohne einen gewissen Grad von lokaler Immunität* » (l. c. S. 99). Dieser Autor immunisierte Tiere vom rechten Auge (d. h. Konjunktivalsack) aus mittels Abrin und zwar mit schnell steigenden Dosen, tötete sie im Beginne der dritten Woche, untersuchte die inneren Organe, sowie die Konjunktiva des rechten und linken Auges jeweilen auf ihre Fähig-

---

[1] Für die Antikörperbildung sind noch verschiedene Momente zu berücksichtigen, wie z. B. Antigendosis, Art und Weise der Einverleibung des Antigens, Individualität der Tiere etc.

[2] D. h. je nach der Artverschiedenheit, der Giftigkeit, der Organverschiedenheit, der physikalisch-chemischen Zustandsverschiedenheit etc.

keit, die Testgiftdosis für Maus zu äquilibrieren und kam zum folgenden Schlusse: «*Bei der konjunktivalen Immunisierung liefert also die reagierende Konjunktiva* (des rechten Auges) *einen Teil des Antitoxins, der Giftrest, welcher zur Resorption gelangt, regt ferner in den blutbildenden Organen die Antikörperbildung an*» (l. c. S. 121).

Zu diesem Befunde sagte EHRLICH folgendes: «*Es ist hierdurch in gewissen Fällen die Möglichkeit gegeben, im Laufe der Immunisierung einen Teil der Antitoxinproduktion von den lebenswichtigen Organen abzulenken und in das indifferente Bindegewebe zu verlegen*» (Gesam. Arbeiten zur Immunitätsforschung, 1904, S. 532). Das hier in Rede stehende indifferente Bindegewebe besteht wesentlich aus nichts anderem als fixen lymphatischen Zellen. Somit scheint EHRLICH die Antikörperbildung **teils den lebenswichtigen Zellen, teils den lymphatischen Zellen zuzuschreiben,** indem er annimmt, dass die Fähigkeit der Antikörperbildung von den ersteren auf die letzteren verlegt werden könne. Dadurch verliert jedoch der chemische Prozess bei der Bindung der Zellrezeptoren (z. B. von Nervenzellen) mit bestimmten Giftsubstanzen (z. B. Tetanusgiften) an Selbständigkeit und Einheitlichkeit insofern, als man sodann annehmen müsste, dass jeder Antikörper nicht nur von spezifischen Parenchymzellen, sondern auch teilweise überall von (unspezifischen) bindegewebigen Zellen erzeugt werde. Antitoxin müsste demnach sowohl in speziellen Parenchymzellen als auch in lymphatischen Zellen (d. h. im ganzen Körper) als Rezeptor präformiert anzutreffen sein.

Dass die **sensibilisierten Vakzine** nach BESREDKA (1901—1902), also die mit Antikörper gepaarten Bakterien, gegenüber den einfachen Aufschwemmungen abgetöteter Mikroben therapeutisch und prophylaktisch bessere Resultate ergeben, ist in den letzten Jahren ziemlich sicher festgestellt worden (MARIE 1902, BORDET u. GENGOU 1903, DOPTER 1905, 1909, METSCHNIKOFF u. BESREDKA 1911 und 1913, ARDIN-DELTEIL, NÈGRE u. RAYNAUD 1913, ANDRIESCU u. CIUCA 1913, BOINET 1914, ICHIKAWA 1914, BESREDKA 1913 u. 1914, v. EISLER u. LÖWENSTEIN 1915 etc.)

Die sogenannte «*Simultanmethode*»[1], die darin besteht, dass

[1] Oder die kombinierte aktiv-passive Schutzimpfung (Immunisierungsmethode) LEVY u. HAMM, LEVY u. AOKI).

Antiseren und (sensibilisierte oder nicht sensibilisierte) Vakzine alternierend einverleibt werden, ist im Grunde genommen nichts anderes als ein Immunisierungsverfahren mittels sensibilisierter Vakzine (SOBERNHEIM 1902, LEVY u. HAMM 1909, LEVY u. AOKI 1910).

Ueber die Wirkungsweise sensibilisierter Vakzine sagte BESREDKA 1914 folgendes: «*Die Tatsache, dass Meerschweinchen unter den gegebenen Bedingungen imstande sind, mehrere tötliche Dosen von Typhusbazillen zu ertragen, hängt von zwei Faktoren ab, die beide im phagozytären Apparate zu suchen sind: infolge seiner stimulierenden Wirkung steigt die Aktivität der Leukozyten und wegen seiner agglutinierenden Wirkung bietet das Serum den Phagozyten zwar lebende Mikroben dar, die aber, in Haufen vereinigt, unbeweglich sind und also nicht fliehen können.*»

Weiter äusserte er sich folgendermassen: «*Abgesehen von der Natur des Virus verleiht die Sensibilisation den Virusvaccinen, wie dies aus vielen Versuchen an Tieren und auch beim Menschen hervorgeht, neue Eigenschaften, die sich in einer sicheren, raschen, unschädlichen und dauerhaften Wirkung kundgeben. Die sichere und dauerhafte Wirkung hängt mit dem Minimum der Veränderung zusammen, die rasche Wirkung ist der Schnelligkeit der Resorption zu verdanken, die Unschädlichkeit ist durch die abschwächende Wirkung der Antikörper zu erklären.*»

v. EISLER u. LÖWENSTEIN (1915) interpretierten ihren Befund betreffend die durch die Tetanustoxin-Antitoxinvermischung herbeigeführte Immunität folgendermassen: «*Wenn es gestattet ist, aus dem Spaltungsvermögen in vitro auf analoge Prozesse in vivo zu schliessen, so können wir uns wohl verstehen, dass auch im Tierkörper Gift frei gemacht wird und dieses Gift die Antitoxinbildung veranlasst .... Das abgespaltete Toxin muss aber in einer ganz besonderen Weise wirken. Wir können nicht annehmen, dass dasselbe wieder in die Zirkulation gelangt und von der Nervensubstanz gebunden wird, denn sonst müssten die hochempfindlichen Meerschweinchen beim Freiwerden einer genügenden Menge von Toxin tetanische Symptome zeigen, andererseits wäre der Eintritt der Immunität auf diese Weise nicht verständlich, da es auch durch wiederholte Einverleibung kleinster Menge von Tetanustoxin nicht gelingt, Meerschweinchen zu immunisieren, ebensowenig wie es uns möglich war, durch getrennte Injektion von Gift und Serum*

beim Meerschweinchen Antikörperbildung zu erzielen; wahrscheinlich deshalb, weil das freie, in den Körper eingebrachte Toxin vor allem von der Nervensubstanz gebunden wird, die wohl mit Krankheitserscheinungen, aber nicht mit Antitoxinbildung reagiert. Unsere Auffassung des Immunisierungsvorganges mit neutralen Toxingemischen geht vielmehr dahin, dass das in gewissen Organen aus dem Toxin-Antitoxinkomplex abgespaltete Gift an die betreffenden Organzellen, darunter an solche, die zur Antitoxinproduktion befähigt sind, gebunden ist, ohne dass daher freies Gift zu irgend einer Zeit im Körper zirkuliert. Der Nervensubstanz müsste dabei die Fähigkeit, den Toxin-Antitoxinkomplex zu spalten, abgehen.»

Aus diesem Zitat geht deutlich hervor, dass die Tatsache der mittels Antigen-Antikörperverbindungen erzielten Antikörpererzeugung oder Immunität dem Verständnis der Seitenkettentheorie eine grosse Schwierigkeit bietet, wonach sich Antigen-Antikörperverbindungen überall neutral verhalten und deshalb für die Antikörperbildung zunächst die Abspaltung der Toxine aus diesen Verbindungen und dann die Verankerung der abgesprengten Toxine an die spezifischen Organzellen angenommen werden.

Diese Abspaltung der Antigene von ihren Verbindungen schrieben NEISSER u. LUBOWSKI (1901) dem individuellen Verhalten der Versuchstiere zu, während SACHS (1901) darüber folgendes sagte: «*Ein Teil des Immunkörpers kann vielleicht im Tierkörper durch besondere Kräfte (Oxydation?) zerstört und dadurch die Rezeptoren in Freiheit gesetzt werden. Es ist aber auch möglich, ohne die Annahme einer Immunkörperzerstörung die Erscheinung im Sinne von EHRLICHs Anschauungen durch eine höhere Avidität der im Tierkörper vorhandenen Gewebsrezeptoren zu erklären, die dann imstande wäre, die Verbindung von Blutkörperchenrezeptoren und Immunkörper zu sprengen und den Blutkörperchenrezeptor an sich zu reissen*» (l. c. S. 494). Hierzu vergleiche man die Ansicht von LEVADITI 1905, l. c. S. 18.

Nach unserer vorerwähnten Auffassung sind derartige Annahmen total überflüssig. Wir kommen mit der Feststellung ganz gut aus, dass Bindung und Vernichtung zwei verschiedene Begriffe sind (S. 148 ff.), dass jede Antigen-Antikörperverbindung reversibel ist und je nach Bindungsverhältnissen serologisch amphoter zu reagieren imstande ist (vergl. S. 32—33, sowie S. 148 ff.)

und dass **eine derartige Verbindung von den lymphatischen Zellen gierig aufgenommen wird,** in welchen die antigenen Substanzen der endgültigen Vernichtung anheimfallen, wobei sich die lymphatischen Zellen immunisatorische Fähigkeiten aneignen.

Durch unsere oben erwähnte Auffassung über den Wirkungsmechanismus der Antikörper dürfte nun die immunisatorische Wirkung der sensibilisierten Vakzine resp. «*neutralen*» Toxin-Antitoxinverbindungen anschaulicher gemacht werden als bis anhin. Beim Gebrauch sensibilisierter Vakzine wird nämlich eine rasche Aufnahme antigener Substanzen erreicht (Fig. 33, 34 und 37), wobei die Bindung der antigenen Substanzen (Toxine) an höher differenzierte Organzellen entweder ganz ausbleibt oder nur in einem geringeren Masse erfolgt. Es ist dies demnach die rationellste Methode der Immunisierung, wobei innerhalb der **künstlich herbeigeführten Inkubationszeit** der Zweck erreicht wird.

Zum Nachweis der Ueberlegenheit sensibilisierter Vakzine gegenüber den einfachen Bakterienaufschwemmungen trachten viele Autoren darnach, im Serum der damit behandelten Tiere ein rascheres Auftreten und eine grössere Menge der Antikörper nachzuweisen. Das wäre jedoch keine zuverlässige Methode zum Nachweis der Immunität, denn die Immunität und die Antikörperansammlung im Serum sind, wie schon erwähnt, zwei verschiedene Dinge (S. 312). Bei der Vorbehandlung des Organismus mit sensibilisierten Vakzinen muss man eher eine niedrigere Wertigkeit der Antiseren erwarten, als beim mit einfachen Bakterienaufschwemmungen behandelten, weil im letzteren Falle die antigenen Substanzen gegenüber dem ersteren giftiger sind (vgl. S. 318, Fig. 34). Zum richtigen Vergleich des Immunitätsgrades dürfte somit die von uns empfohlene neue Untersuchungsmethode heranzuziehen sein, wobei der Antikörpergehalt im Serum gar nicht zu berücksichtigen ist (vgl. S. 309). Tatsächlich haben v. EISLER u. LÖWENSTEIN (1915) konstatiert, dass die mit Tetanustoxin-Antitoxingemischen vorbehandelten Tiere eine ansehnliche Immunität erworben haben, ohne dass das Antitoxin in ihrem Serum hätte nachgewiesen werden können. Die Ansicht mancher Autoren, dass bei sensibilisierten Vakzinen rascher und in grösserer Menge Antikörper im Serum ausgelöst werden müssen, ist irrig (vgl. S. 92, 317, sowie II. Teil, XII. Abschnitt, 8. Diskussion).

NB. Bei der Diskussion der serologischen Bedeutung sensi-

bilisierter Vakzine gehen wir auf die Frage, ob dabei lebende Bakterien oder durch Hitze oder Chemikalien abgetötete Mikroben zur Antikörperauslösung am besten geeignet sind, nicht ein, weil die Immunisierung einerseits und die Antikörperauslösung andererseits getrennt in Betracht gezogen werden müssen und weil es sich bei der Therapie und Prophylaxis nicht um die Antikörpergewinnung handelt, sondern lediglich um die Auslösung der Immunität.

Was indessen die Antikörperproduktion anbetrifft, so ist es bekannt, dass lebende Bakterien — seien sie sensibilisierte oder nicht sensibilisierte — die besten Resultate ergeben (BESREDKA, SCHENK etc.) Dies ist leicht verständlich, weil lebende oder abgeschwächte Bakterien im Organismus mehr Toxine produzieren als die abgetöteten, welche höhere Organzellen anzugreifen und somit die lymphatischen Zellen zur Antikörperproduktion zu reizen imstande sind (vgl. Fig. 34, S. 318).

Ein anderes, bisher unbekanntes Moment für die Ueberlegenheit der sensibilisierten Vakzine ist darin zu suchen, dass durch die Prozeduren der Sensibilisierung (Digerieren der Bakterien im Antiserum und Waschen derselben) die für die Immunisation unnötigen oder sogar schädlichen Substanzen (Impedine) vom Impfmaterial ausgeschlossen werden und so ein spezifischeres und reineres Präparat erhalten wird (vgl. S. 33). Darauf kommen wir später noch einmal zurück.

Noch eine andere serologische Bedeutung der sensibilisierten Vakzine besteht darin, dass dadurch die Anaphylaxie vermieden werden kann. Darüber berichteten DOLD u. AOKI (1913) folgendes: « *Man kann Bakterien durch wiederholte Vorbehandlung mit frischem Meerschweinchenserum so verändern, dass sie im Reagenzglas nicht mehr fähig sind, Anaphylatoxin zu bilden. Man kann sie « desanaphylatoxieren ». Durch gleichzeitige Verwendung von spezifischem Serum können die Bakterien rascher desanaphylatoxiert werden* » (vgl. DOLD-HANAU, DOLD-AOKI und LEVY-DOLD).

Diese Beobachtung sagt uns, dass eine Antigen-Antikörperverbindung einerseits rascher als ungebundene antigene Substanzen von den lymphatischen Zellen aufgenommen werden und andererseits dabei das Alexin (resp. Komplement), welches bei der Auslösung der Anaphylaxie eine grosse Rolle spielt, zum Verschwinden gebracht wird. Hierzu vergleiche man die folgende Diskussion über das Wesen der Anaphylaxie (S. 352).

Nach den obigen Ausführungen muss es von hohem Interesse sein, die Eigenschaften lymphatischer Zellen und spezifischer Gewebszellen (z. B. Nervenzellen) bei normalen und immunisierten Tieren in Bezug auf das Vermögen der Vernichtung antigener Substanzen miteinander zu vergleichen.

PETTERSSON (1910) u. KOBZARENKO (1915) haben normale Leukozyten daraufhin untersucht, ob sie Toxine (Tetanus- und Diphtherietoxine) in vitro zu binden imstande seien. Darüber äusserte sich PETTERSSON folgendermassen: « *Eine allgemeine Bedeutung für das Unschädlichmachen des Toxins im Tierkörper bei der natürlichen oder erworbenen Immunität kann also den Leukozyten nicht zuerkannt werden* » (vgl. auch S. 247). Er bediente sich jedoch nicht der Leukozyten von immunisierten Tieren. (Für die Bakterizidie konnten DENYS u. LECLEF keinen Unterschied zwischen den Leukozyten normaler und immunisierter Tiere konstatieren.)

Dagegen bestätigte KOBZARENKO (in Bezug auf Diphtherietoxin bei Pferdeleukozyten, bezüglich Tetanustoxin bei Kaninchenleukozyten), dass Leukozyten nur im lebenden Zustande befähigt sind, Toxine zu neutralisieren und dass dieser Prozess nicht plötzlich, sondern allmählich (innert 12 Stunden) vor sich geht. Er berichtet darüber: « *De plus, ce sont seulement les leucocytes vivants qui possèdent la propriété de neutraliser la toxine et cette propriété est le résultat de leur activité et non une propriété physico-chimique de leur protoplasme* » (l. c. S. 204). Auch BAIL (1916) beobachtete analoge Tatsachen (vgl. S. 248).

8. Ueber das Wesen der Anaphylaxie.

In Anlehnung an die Vorgänge, die die Inkubationszeit bedingen, den Wirkungsmechanismus der Antiseren ausmachen, können wir uns auch eine Vorstellung machen über die Anaphylaxie.

Dabei hat man sich zunächst folgendes zu vergegenwärtigen: 1. Die endgültige Vernichtung der krankmachenden Stoffe vollzieht sich ausschliesslich in den lymphatischen Zellen (und zwar durch ihre intrazelluläre Verdauung). 2. Die im Zelleib der lymphatischen Zellen eingeschlossenen Gifte sind den höheren Gewebszellen (deren Verbindung mit Toxinen typische Krankheitserscheinungen hervorruft) schwer zugänglich, und zwar ist dies

um so mehr der Fall, je höher der Immunitätsgrad des Organismus ist, d. h. mit anderen Worten, je intensiver die spezifischen Verdauungsvorgänge der lymphatischen Zellen vor sich gehen. 3. Sobald sich eine bestimmte Menge Gift mit den spezifischen Zellen verbunden hat, treten typische klinische Symptome zutage.

Auf der anderen Seite ist nachgewiesen worden, dass mit Antikörpern verbundene antigene Zellen (Erythrozyten, Epithelien, Spermatozoen, Bakterien etc.) erst in Gegenwart von Alexin (im Sinne BORDET's) weiteren, stärkeren Schädigungen anheimfallen, Schädigungen, die unter den Bezeichnungen: Hämolyse, Bakteriolyse, Spermatolyse etc. bekannt sind, und deren Wesen in einer weitgehenden Auslaugung spezifischer Zellstoffe (Toxine, Antigene) besteht. Selbst gelöste antigene Stoffe, in Verbindung mit entsprechenden Antikörpern, sind imstande, das thermolabile Komplement EHRLICH's (besser das Alexin im Sinne BORDET's) mit Begierde zu absorbieren. Es sind also nicht nur die Bakterienleiber (BORDET u. GENGOU 1901), sondern vielmehr schon die mit Antikörpern vermengten Extrakte derselben, wie zuerst WASSERMANN (1907) gezeigt hat, imstande, Komplement zu absorbieren (vgl. Fig. 13, S. 154).

Auf das Vorkommen von beträchtlichem Komplementschwund in einem Organismus, dem eine Antigen-Antikörperverbindung in Form von Präzipitat einverleibt wurde (FRIEDBERGER u. HARTOCH 1909, DŒRR u. RUSS 1909, KRAUS u. NOVOTNÝ 1909, UHLENHUTH u. HÆNDEL 1910 etc.), haben wir schon oben aufmerksam gemacht (siehe S. 95 bis 98).

Damit in einem engen Zusammenhang zu stehen scheint der Befund von DŒRR u. MOLDOVAN (1910), wonach die mit Präzipitat vorbehandelten Tiere kaum anaphylaktische Symptome zeigten, sodass die Autoren zu der Annahme gelangten, dass das Präzipitinogen als Anaphylaktogen eigentlich im Präzipitat nicht enthalten ist, sondern als «*etwas mitgerissenes*» daran haftet (vgl. S. 132). Unserer Ansicht nach kann dieser Befund darauf zurückgeführt werden, dass die Anaphylaxie beim Komplementschwund, der durch die Einverleibung von Präzipitat bedingt ist, schwer auszulösen ist.

Indessen haben H. PFEIFFER u. MITA (1910) mittels der Präzipitate Anaphylaxie auslösen können und sprachen sich dahin aus, «*dass in den Präzipitaten selbst nach weitest gehender Reinigung jedenfalls nicht ganz unbeträcht-*

liche Mengen von Präzipitinogen enthalten sein können, das seine Arteigentümlichkeit vollauf bewahrt hat». Hierbei vergleiche man unsere Auffassung über das Wesen des Präzipitats (S. 71 ff), sowie der Präzipitation (S. 129 ff).

Auch nach ARMAND-DELILLE (1912) tritt dieser Komplementschwund bei der passiven Anaphylaxie, wobei die Symptome gegenüber der aktiven milder sind, hochgradig ein, während dagegen die aktive Anaphylaxie den Komplementschwund nicht bedingt und viel heftigere Erscheinungen hervorruft.

Es kann daher mit grösster Wahrscheinlichkeit folgendes angenommen werden: Die mit Antikörpern verbundenen exotischen Eiweisskörper werden bei normalem Zustande des Organismus durch lymphatische Zellen **intrazellulär** vernichtet. Doch kann die Antigenkomponente aller Antigen-Antikörperverbindungen (vgl. Fig. 12, S. 147) teilweise auch ausserhalb der zelligen Elemente, d. h. «*humoral*» vernichtet werden, wobei das Alexin (resp. Komplement) eine grosse Rolle spielt. Diese humoralen Vernichtungsprozesse sind jedoch keine wesentlichen, denn erst infolge der intrazellulären Vernichtungsprozesse wird der Organismus immunisiert.

Stellt man sich nun den abnormen Fall vor, dass die Fähigkeit lymphatischer Zellen, Antigen-Antikörperverbindungen energisch aufzunehmen, stark abgeschwächt ist, dagegen die humoralen — d. h. extrazellulären — Vernichtungsprozesse abnorm gesteigert sind, so wird es gut verständlich, dass die dabei in der zirkulierenden Gewebsflüssigkeit entstehenden intermediären, giftigen Zersetzungsprodukte fremder Eiweisskörper, die von FRIEDBERGER und seinen Mitarbeitern nachgewiesen wurden (Anaphylatoxine), gerade zu den höheren Gewebszellen gelangen und diese angreifen können. Infolge dieser Vorgänge treten dann die anaphylaktischen Erscheinungen zu Tage.

NB. Einige Autoren verneinen das Vorhandensein des Anaphylatoxins im Sinne FRIEDBERGER's (BESREDKA u. STRÖBEL 1913). DOLD u. BÜRGER (1914) konnten keine besondere Wirkung von Anaphylatoxin in vitro konstatieren.

Bekanntlich können sowohl anaphylaktische Symptome als auch anaphylaktische Gewebsveränderungen allgemein oder lokal (FRÖHLICH 1913), sowie auf aktivem oder passivem Wege hervorgerufen werden. Auch können sie durch Injektion von Antikörpern so gut wie durch solche von Antigenen ausgelöst werden (PICK u. YAMANOUCHI 1908, 1909). In allen diesen Fällen bleibt

die oben gegebene Deutung über die Anaphylaxie bestehen. Sie kann also wie folgt definiert werden:

Die Anaphylaxie ist ein abnormer Fall der Immunität, bei dem die humorale Zerstörung fremder Eiweisskörper die intrazelluläre überwiegt. (Fig. 38).

Diese Deutung umfasst auch die Anschauung von FRIEDBERGER über dieses Phänomen als «*parenteralen Verdauungsvorgang*». Nach unserer Auffassung sind aber die parenteralen Verdauungsvorgänge weiter in zwei Arten zu trennen: 1. in die humoralen (nebensächlichen) und 2. in die intrazellulären (wesentlichen). Die Anaphylaxie wird indessen nur dann ausgelöst, wenn die humoralen Zerstörungsprozesse gegenüber den intrazellulären in starkem Masse die Oberhand erlangen, was dann eine Abnormität immunisatorischer Vorgänge bedeutet. Durch die Anerkennung der intrazellulären Vernichtungsprozesse lymphatischer Zellen als der wesentlichsten Vorgänge der Immunität dürfte die Anaphylaxie im Zusammenhang mit anderen immunisatorischen Erscheinungen erst verständlich werden. Die seit BAUMGARTEN, BUCHNER gegenüber der Phagozytentheorie vertretene Anschauung der Mehrzahl deutscher Autoren über die humorale oder rein chemische Zerstörung krankmachender Stoffe als das punctum saliens der Immunität (BUCHNER, BEHRING, EHRLICH, PFEIFFER und ihre Mitarbeiter) wird schwer mit der oben erwähnten Betrachtungsweise der Anaphylaxie zu vereinbaren sein (vgl. S. 251).

BESREDKA u. STEINHARD (1907) haben nun über die Anaphylaxie folgende Hypothese aufgestellt: «*Le cobaye sensibilisé qui paraît jouir d'une bonne santé, peut-être en réalité présente-t-il, malgré sa belle apparence, quelque lésion latente du cerveau; une deuxième injection faite dans le péritoine 12 jours plus tard, vient, peut-être, réveiller cette lésion nerveuse, ce qui a pour résultat de déclencher des troubles graves et même la mort*» (l. c. S. 119).

Um die Richtigkeit dieser Auffassung nachzuweisen, haben die Autoren den vorbereiteten Meerschweinchen eine ganz kleine Menge Antigen subdural eingespritzt und sehr heftige Erscheinungen hervorgerufen. Darüber schreiben die Autoren folgendes: «*Lorsqu'on injecte sous la dure-mère d'un cobaye sensibilisé ¹/₄ ou même ¹/₁₀ c. c. de sérum de cheval, on voit au bout de quelques minutes l'animal*

présenter les mêmes symptômes qu'il aurait eus après l'injection de 5 c.c. de sérum dans le péritoine» (l. c. S. 120).

Diese Feststellung, wonach eine kleine Dosis Antigen, welche intraperitoneal nur schwach wirkte, dagegen bei subduraler resp. cerebraler Injektion schwere Anaphylaxiesymptome resp. den Tod herbeiführte, spricht demnach wiederum eindeutig für die Richtigkeit unserer Auffassung über diese Vorgänge (vgl. S. 327).

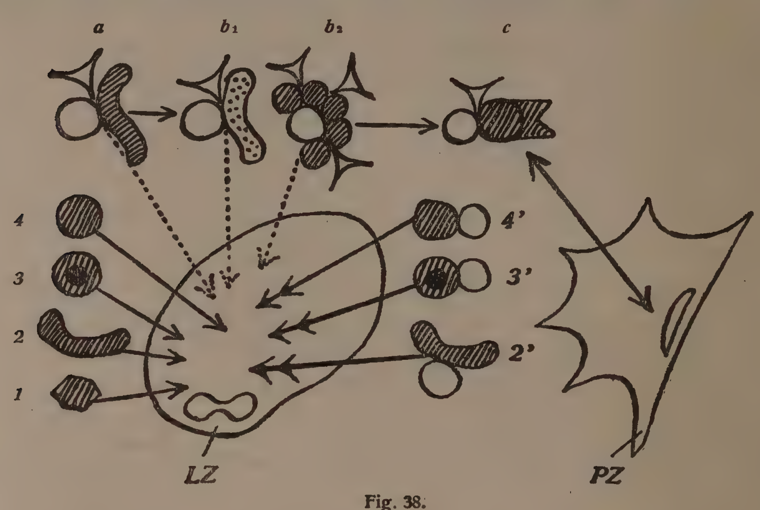


Fig. 38.

Zur Erklärung des Zustandekommens der Anaphylaxie im Lichte der lymphatischen, intrazellulären Vernichtung der Antigene als des wesentlichen Vorganges bei der Immunität.

1 = Fremdkörper ohne antigene Eigenschaft, z. B. Kohlenpartikelchen.
2 = Ein Bakterium; 2' = Dasselbe, gebunden mit Antikörper.
3 = Geronnenes, unlösliches Antigeneiweiss; 3' = Dasselbe, gebunden mit Antikörper.
4 = Lösliches Antigen; 4' = Dasselbe, gebunden mit Antikörper.
LZ = Lymphatische Zelle.

Bei normalem Verhalten werden 1, 2, 3 und 4 durch *LZ* aktiv aufgenommen, 2', 3' und 4', wie mittels der Pfeile angedeutet, noch energischer.

a = Antigene Zelle, die humoral, d. h. im Blut, von Antikörper und Alexin (Komplement) in Angriff genommen wird, die Vorstufe zur echten Antigen-Antikörperbindung (vgl. S. 150 ff). Die Resultate dieses Vorganges sind durch b_1 und b_2 veranschaulicht.

b_1 = Die Zelle, von der die antigenen Substanzen grösstenteils ins lösende Medium ausgetreten sind. Eine derartige Zelle wird dabei nicht immer abgetötet, geschweige denn aufgelöst. Zur endgültigen Vernichtung derselben muss sie von *LZ* aufgenommen werden.

b_2 = Eine Antigen-Antikörperverbindung im gelösten Zustande. Dieselbe muss ohne weiteres von *LZ* mit Begierde aufgenommen werden, wenn es zur normalen Vernichtung antigener Substanzen kommen soll.

Dieser Vorgang ist jedoch bei der Anaphylaxie, bei welcher die humoralen Vernichtungsprozesse noch weiter fortschreiten und intermediäre Zersetzungsprodukte auf humoratem Wege entstehen, stark abgeschwächt. Diese (abnormen) Vorgänge schreiben wir einer abnorm starken Wirkung des Alexins (Komplements) zu. Demzufolge muss der Schwund des Komplements im Blute eine wichtige Bedingung zur Vermeidung der Anaphylaxie sein.

c = Intermediäres Zersetzungsprodukt des Antigens, welches imstande ist, empfindliche Parenchymzellen anzugreifen und so Anaphylaxie hervorzurufen, weil dasselbe **humoral** entsteht und nicht in der lymphatischen Zelle *(LZ)* eingeschlossen wird, wo es der Vernichtung anheimfällt.

PZ = Parenchymzelle, die durch *c* angegriffen wird. Hier handelt es sich um eine gegenseitige Affinität zwischen *c* und *PZ*, während *LZ* die antigenen Substanzen nur aktiv aufnehmen. Dies wird durch die Richtung der Pfeile zum Ausdruck gebracht. Vgl. auch *tétanos cérébral*, S. 327.

Durch die Untersuchungen von FRIEDBERGER, DOERR u. RUSS u. a. ist festgestellt worden, dass die Anaphylaxie durch die Injektion von Präzipitaten nicht auszulösen ist, was auch von BESREDKA u. BRONFENBRENNER (1911) bestätigt wurde. Diese Tatsache zeigt, dass schon bestehende Antigen-Antikörperverbindungen rascher und vollständiger von lymphatischen Zellen aufgenommen werden, sodass die humorale — extrazelluläre — Vernichtung gar nicht oder nur in sehr geringem Masse in Anspruch genommen wird (vgl. S. 351).

Die Tatsachen, auf welchen die Bezeichnung «*Antianaphylaxie*» (BESREDKA u. STEINHARD 1907) basiert, sind weniger auf den partiellen Verbrauch der Antikörper durch injizierte antigene Substanzen, wie die Autoren annehmen, zurückzuführen, als auf den bekannten Komplementschwund, durch welchen unserer Ansicht nach die weitere humorale Zerstörung antigener Substanzen erschwert wird (vgl. Fig. 37 und 38).

Es muss nun für die weitere Prüfung dieser Frage von Interesse sein, zu untersuchen, was für eine Rolle die lymphatischen Zellen bei der aktiven und passiven Anaphylaxie spielen. Nach BRAUN (1909) soll die Phagozytose das Inerscheinungtreten der Anaphylaxie nicht verhindern. FRIEDBERGER u. SZYMANOWSKI (1911) haben nachgewiesen, dass die Intensität der Anaphylatoxinbildung in Gegenwart von Leukozyten verringert ist und auch bei der Einwirkung von Leukozyten auf fertiges Anaphylatoxin

eine geringe Abschwächung des Giftes stattfindet. Dabei werden aber leider keine Kontrollversuche angegeben. Es ist im allgemeinen bekannt, dass Anaphylaxie mit einer ausgesprochenen Leukopenie, besonders einer Verringerung der polynukleären Formen, verbunden ist (zit. nach FELLMER 1914).

Nach unserer vorerwähnten Auffassung über die Anaphylaxie wird dieselbe auch künstlich dadurch zu vermeiden sein, dass einerseits der Gehalt des Serums an Alexin (Komplement) verringert und andererseits die Phagozytose gesteigert wird, was ja beides bei allgemeinen Infektionskrankheiten gewöhnlich der Fall ist, sodass der Organismus trotz der sukzessiven Erzeugung der Antigen-Antikörperverbindungen im Zirkulationssystem von der Anaphylaxie verschont bleibt (vgl. S. 97). Wenn FRIEDBERGER (1913) die schützende Wirkung des Kochsalzes bei der Anaphylaxie konstatiert hat, so ist zu untersuchen, ob dadurch der Alexingehalt im Serum nicht zurückgeht, und zwar seinem Befunde entsprechend, dass «*die Gegenwart von Kochsalz in hypertonischer Lösung die Bildung des Anaphylatoxins in vitro vollkommen unterdrückt hat, während andererseits entsprechende Mengen von Kochsalz zu fertigem Anaphylatoxin nachträglich zugesetzt, die Giftwirkung in vivo nicht beeinflussen.*»

9. Ueber den Parallelismus zwischen dem immunisatorischen Effekt und dem Gehalt des immunogenen Materials an Koktopräzipitinogenen. — Die immunisatorische Bedeutung der Koktopräzipitinogene (d. h. Koktoimmunogene).

Wir haben nachgewiesen, dass die Erhöhung der Virulenz der Bakterien mit einer Steigerung der Präzipitinogenmenge verbunden ist (S. 283) und dass die Präzipitinogene in einem durch Infektion eingegangenen Organismus in weit grösserer Menge enthalten sind als in einer künstlich gezogenen Kultur des betreffenden Erregers (S. 286). Endlich wurde festgestellt, dass die Antisera mit den Bakterienleibern unvergleichlich geringere Präzipitatmengen geben als mit ihren Kulturfiltraten (S. 287—293).

Daraus geht zur Genüge hervor, dass die Immunkörper (Präzipitine) mehr von den Kulturfiltraten als von den Bakterienleibern in Anspruch genommen werden, mit anderen Worten, **dass die Menge der Präzipitinogene resp. Antigene in den Kulturdekokten**

grösser sein muss als in den gekochten Bakterienleibern. Dass dies tatsächlich der Fall ist, wurde in unseren obigen Immunisierungsversuchen deutlich gezeigt (S. 293—307).

Aus dieser Ueberlegung ergibt sich dann weiter, dass die Wirksamkeit der Vakzine für die «Bakteriotherapie» **nicht nach der Zahl der Bakterien,** sondern **nach dem Gehalt an Präzipitinogenen** beurteilt werden muss. Ebenfalls dürfte aus unseren Ausführungen immer deutlicher hervorgehen, dass es richtig ist, Antisera als Indikator und «Fänger» der antigenen Substanzen zu verwenden (vgl. S. 27 ff).

NEUFELD (1903) sprach sich über die Immunität bei Streptokokken folgendermassen aus: «.... *die im Filtrat enthaltenen Giftstoffe sind zur Immunisierung vollkommen überflüssig, in grösseren Dosen höchstens schädlich.*»[1] Dabei waren die Bakterienleiber durch Erhitzung auf 70° C abgetötet.

Derselbe Autor bemerkte weiter folgendes: «*Geht man zu höheren Dosen lebender Kultur über, so hat es sich wenigstens bei Pneumokokken als unbedingt notwendig erwiesen, auch hier nicht die ganze Flüssigkeitsmenge zu geben, sondern nur die auszentrifugierten Bakterien; denn gegen die im Filtrat enthaltenen Giftstoffe trat in meinen Versuchen keine Immunität ein, so dass an diesen Giftstoffen Tiere eingehen, die gegen hohe Dosen lebender Bakterienkörper immun waren*».

Diese Feststellung NEUFELD's sagt uns, dass 1. native Kulturfiltrate zum Zwecke der Immunisierung sich manchmal nicht eignen, weil sie, wie auch von BRUSCHETTINI u. MORELLI konstatiert wurde, «zu giftig» sind, und dass 2. die auszentrifugierten Bakterien allein einen genügenden Immunitätsgrad herbeizuführen nicht imstande sind, weil die Versuchstiere, wie der oben genannte Autor angibt, die Vergiftung durch Kulturfiltrat nicht überstehen.

Dagegen konnte bei unseren vorerwähnten Immunisierungsversuchen gezeigt werden, dass die von Bakterienleibern befreiten Dekokte der Kulturen zur Immunisierung sehr geeignet sind, weil sie keine heftigen Vergiftungen hervorrufen und dabei einen hohen Immunitätsgrad auslösen, wie z. B. der Fall unseres Kaninchens

---

[1] Dagegen hatten die Gebrüder KLEMPERER (1891) Tiere durch Pneumokokkenfiltrate (1—2 Std. auf 60° C erhitzt) mit Erfolg immunisiert. Auch LEVY u. AOKI (1910) vermochten nicht der Ansicht von NEUFLED u. HÆNDEL über diese Frage beizupflichten.

Nr. 71 ergibt, welches gegenüber der normalen letalen Dosis von 0.000001 ccm eine 100-fache Menge lebender Kultur ertragen konnte (vgl. S. 306/307).

Selbst Meerschweinchen, welche gegen Tetanusbouillon äusserst empfindlich sind, konnten nach LÖWENSTEIN und v. EISLER u. LÖWENSTEIN mittels der Toxoide ganz glatt immunisiert werden. Die immunisatorische Bedeutung der Koktopräzipitinogene liegt somit darin, dass sie trotz stark abgeschwächter — oder modifizierter — Toxizität doch die Eigenschaft besitzen, noch als exotische Eiweisskörper von lymphatischen Zellen aufgenommen zu werden, während die Verbindung derselben mit höheren Organzellen nicht so heftig vor sich geht. Hierzu ist noch die Diskussion über erhitzte Toxine (Toxoide), S. 202, zu vergleichen.

Diese Tatsache ist bekanntlich von EHRLICH folgendermassen umschrieben worden. Durch chemisch-physikalische Einflüsse werden die toxophoren Gruppen der Toxine vernichtet, während die haptophoren Gruppen erhalten bleiben, sodass die betreffende Substanz noch fähig ist, sich mit ihren haptophoren Gruppen mit Organzellen zu verbinden — ohne jedoch dadurch dieselbe zu vergiften, weil die toxophore Gruppe vernichtet ist — und so die übermässige Neubildung der Organrezeptoren zu veranlassen, die dann ins Serum als Antikörper abgestossen werden.

NB. Ein Vergleich des immunisatorischen Verhaltens der nativen und gekochten Kulturfiltrate ist mit grossen Schwierigkeiten verbunden, weil die immunisatorische Reaktion des Organismus gegenüber antigenen Substanzen sowohl individuell, als auch zeitlich grossen Schwankungen unterliegt. Ein derartiger Versuch erlangt erst durch Massenuntersuchungen einen Sinn. Dass dagegen dieselben Kulturfiltrate nach der Koktion gegenüber einem bestimmten Antiserum ein deutlich erhöhtes präzipitatorisches Vermögen (Vermehrung der Präzipitatmengen) aufweisen, ist durch unsere Untersuchungen festgestellt worden (S. 11—27, vgl. auch S. 164/165).

D. Die Vorbehandlung mittels des Dekoktes der Typhusbazillenkultur.

Zu diesem Zwecke wurden etwa 30 ccm einer 24-stündigen Bouillonkultur von Typhusbazillen während $^1/_2$ Stunde gekocht, zentrifugiert und filtriert. Das so gewonnene Filtrat stellt die antigene Flüssigkeit für die Immunisierung der Versuchstiere dar. Bezüglich der Wertigkeit dieses Impfmaterials wurde folgendes konstatiert:

0.3 ccm des Filtrates + 0.2 ccm eines Typhusserums = 3.2 Präzipitat. Mit Normalserum kein Präzipitat.

Kaninchen Nr. 60, Körpergewicht = 1790 g.
Kaninchen Nr. 61, Körpergewicht = 1460 g.

28. VII. Probeblutentnahme für Kontrollversuche. Je 4.0 ccm der antigenen Flüssigkeit intravenös.
31. VII. Je 5.0 ccm intravenös.
5. VIII. Körpergewicht bei Nr. 60 = 1520 g; bei Nr. 61 = 1250 g. Probeblutentnahme (Serum I).
8. VIII. Entblutung (Serum II).[1]

1. Agglutinatorische und präzipitatorische Befunde des Serums der vorerwähnten Versuchstiere.

a) Agglutination.

1. Versuch.

Als Untersuchungsmaterialien dienten: 1. eine Aufschwemmung der 1/2 Stunde lang ausgekochten und gewaschenen Typhusbazillen und 2. eine 24-stündige Bouillonkultur desselben Typhusstammes. Der Befund ist in Tabelle 155 enthalten.

Tabelle 155.

Verdünnung des Serums		Ausfall der Agglutination bei:			
		1/2 St. lang gekochten Bakterien in NaCl-Lösung		24-stündiger Kultur in Bouillon	
		Vor der Behandlung	Nach der Behandlung	Vor der Behandlung	Nach der Behandlung
Nr. 60	1:10	0	+++	0 (+)	+++
	1:50	0	+++	0 (±)	+++
	1:100	0	+++	0 (0)	+++
Nr. 61	1:10	±	+++	0 (+)	++++
	1:50	0	+++	0 (±)	++++
	1:100	0	+++	0 (0)	++++

[1] Die im Folgenden wiedergegebenen Versuche wurden jeweilen, wenn nichts anderes vermerkt ist, sowohl mit Serum I als auch mit Serum II beider Kaninchen durchgeführt.

Der Ausfall der Reaktion wurde nach ½-stündiger Aufstellung bei 37° C unter dem Agglutinoskop ermittelt. Nach Verlauf von weiteren 17 Stunden bei Zimmertemperatur wurden die Röhrchen nochmals kontrolliert. Die Bakterien zeigten dann unter der Einwirkung des durch Vorbehandlung erhaltenen Serums noch eine bedeutend stärkere Agglutination. Die in der dritten Kolumne in Klammern angegebenen Befunde bei den Normalseren beziehen sich auf diese zweite Beobachtung.

2. Versuch.

Vom Serum des am 8. VIII. entnommenen Blutes stellten wir verschiedene Verdünnungen mit Kochsalzlösung her. Der Befund betreffend die agglutinierende Fähigkeit ist in Tabelle 156 enthalten.

Tabelle 156.

Verdünnung des Serums	Ausfall der Agglutination				
	Vor der Behandlung: Nr. 60 u. 61	Nach der Behandlung			
		Nr. 60		Nr. 61	
1:4	± (+)	++	+++	+++	+++
1:10	0	++	+++	+++	+++
1:50	0	++	+++	+++	+++
1:100	0	++	+++	+++	+++
1:1000	0	++	+++	++	+++
1:5000	0	+	++	+	+++
1:10000	0	± (+++)	+ (+++)	+ (+++)	++ (+++)
Verwendete Bakterien	frische und gekochte	½ St. gekochte	frische	½ St. gekochte	frische

Die Notierung der Befunde erfolgte in analoger Weise wie im vorigen Versuche. Das normale Serum der beiden Kaninchen zeigte nur in der Verdünnung 1:4 erst nach 17 Stunden eine deutliche Agglutination (+). Dagegen agglutinierten die beiden Antisera noch in der Verdünnung 1:10000 lebende Typhusbazillen innerhalb ½ Stunde deutlich. Demgegenüber wurden die gekochten und gewaschenen Typhusbazillen von denselben Seren bis zur Verdünnung 1:5000 deutlich, in der Verdünnung 1:10000 bei Kaninchen Nr. 60 unter den gleichen Bedingungen jedoch nur mehr unsicher (±) agglutiniert. Nach Aufbewahrung der Röhrchen während weiterer 17 Stunden bei Zimmertemperatur war jedoch die Agglutination bei allen Proben mit Antiserum fast ohne Unterschied eine hochgradige (+++).

3. Versuch.

Es wurden Aufschwemmungen von 1 St. lang gekochten und gewaschenen Typhusbazillen, sowohl in NaCl-Lösung als auch

in destilliertem Wasser, mit dem Serum von Kaninchen Nr. 60 untersucht. Das Ergebnis war folgendes:

Tabelle 157.

Verdünnung des Serums (Nr. 60)	Aufschwemmung in Aq. destill.		Aufschwemmung in NaCl-Lösung	
1 : 10	++	+++	+++	++++
1 : 100	+	++	++	+++
1 : 1000	0	+	++	+++
1 : 5000	0	0	+	++
1 : 10000	0	0	0	+
Bakterien	1 St. gekochte u. gewaschene	frische, gewaschene	1 St. gekochte u. gewaschene	frische, gewaschene

Die Ergebnisse wurden in analoger Weise wie in den obigen Versuchen notiert.

Aus den obigen Befunden ist folgendes zu entnehmen: 1. Mittels des bakterienfreien Filtrates der gekochten Typhuskultur sind mit grösster Leichtigkeit hochwertige agglutinierende Antisera zu gewinnen. 2. Lebende Bakterien werden leichter agglutiniert als ausgekochte und gewaschene. 3. Die in destilliertem Wasser suspendierten Bakterien sind **zwar agglutinabel, aber schwächer** als die in Kochsalzlösung aufgeschwemmten.[1]

4. Versuch.

Eine Prüfung unserer Sera mit lebenden Paratyphus-B-Bazillen ergab folgendes Resultat:

Tabelle 158.

Verdünnung des Serums (Nr. 60 u. 61)	Vor der Behandlung	Nach der Behandlung
1 : 4	0	+++
1 : 10	0	++
1 : 50	0	++
1 : 100	0	+
1 : 1000	0	0

[1] Auch FRIEDEMANN (1906) konstatierte Agglutination in einem salzfreien Medium bis zur Verdünnung 1 : 1000. Sein Befund widerspricht also demjenigen von BORDET, JOOS etc., wonach die Agglutination in salzfreien Medien nicht nachweisbar ist. ASAKAWA (1903) äusserte sich darüber fol-

Bis zur Verdünnung 1 : 100 sind die beiden Sera fähig, innerhalb ½ Stunde bei 37° C lebende Paratyphus-B-Bazillen zu agglutinieren.

b) Präzipitation.

1. Versuch.

Die unverdünnten Sera der beiden Kaninchen (Nr. 60 u. 61) wurden unter denselben Bedingungen präzipitatorisch untersucht. Die Ergebnisse sind in Tabelle 159 enthalten.

Tabelle 159.

Antigene	Ausfall der Schichtprobe				Präzipitatmenge
	sofort	5 Min.	15 Min.	1 Std.	
Filtrat der Typhusbouillonkultur, ungekocht .	++	++	+++	++++	8.0
Obiges Filtrat, 1 Std. gekocht	++	++	+++	+++	8.0
Obiges Filtrat, 2 Std. gekocht	+	++	+++	+++	7.5
Filtrat der ½ Std. gekochten Emulsion gewaschener Typhusbazillen	0	+	+++	+++	5.0
Filtrat der Bouillonkultur von Paratyphus-B-Bazillen, ungekocht . . .	++	++	++	+	1.0

Zur präzipitometrischen Untersuchung wurden die Reagentien ãã 0.2 ccm vermischt. Die Sera vor der Behandlung der Tiere gaben absolut keine Präzipitation.

2. Versuch.

Zu dieser Prüfung dienten 0.4 ccm des Serums von Kaninchen Nr. 60 und 0.3 ccm der Kulturfiltrate. Der Befund ist in Tabelle 160 zusammengestellt.

---

gendermassen: « *Wenn man das durch Dialyse gewonnene Typhusserumglobulin mit einer salzfreien Typhusbazillen-Aufschwemmung mischt, so sieht man kein Agglutinationsphänomen, weil das Globulin infolge des Mangels an Salz sich im unlöslichen Zustande befindet.* »

Tabelle 160.

Präzipitinogene	Präzipitatmenge
Für die Vorbehandlung verwendetes Typhuskulturdekoktfiltrat (das Ausgangsmaterial)	11.0
Typhuskulturfiltrat, Stamm I, 1/2 Std. gekocht	8.0
» » II, 1/2 » »	7.0
Paratyphus-B-Kulturfiltrat	1.0

3. Versuch.

Zu dieser Untersuchung diente die Aufschwemmung der 1/2 Stunde lang gekochten und gewaschenen Typhusbazillen, die ebenfalls für die oben erwähnten Agglutinationsversuche verwendet worden war. Wir vermischten 0.8 ccm Aufschwemmung und 0.3 ccm des Serums. Der Befund ist in Tabelle 161 wiedergegeben.

Tabelle 161.

Aufschwemmung der 1/2 Stunde gekochten Typhusbazillen +	Menge der Niederschläge (Sediment bezw. Präzipitat)							
	Kaninchen Nr. 60				Kaninchen Nr. 61			
	I	Prozent	II	Prozent	I	Prozent	II	Prozent
NaCl-Lösung	6.0	—	6.0	—	6.0	—	6.0	—
Serum vor der Behandlung	6.0	100	5.0	100	6.0	100	6.0	100
Serum nach der Behandlung	12.5	208	23.0	460	14.0	233	über 30.0	über 500

I = Antiserum vom 5. VIII. II = Antiserum vom 8. VIII.

Entsprechend dem hohen Agglutinationstiter, den die beiden Sera besitzen, reagierten sie auch auf die 1/2 Stunde lang gekochten und gewaschenen Bakterienleiber mit einer beträchtlichen Menge von Präzipitat.

4. Versuch.

Zu diesem Versuche dienten 0.3 ccm Serum und 0.8 ccm der Aufschwemmung der Typhusbazillen, die 2 Mal je 2 Stunden gekocht und gewaschen waren. Die Sedimentierung geschah gemeinschaftlich mit den Proben des 3. Versuches, damit die Resultate von Tabellen 161 und 162 ohne weiteres miteinander verglichen werden können.

Tabelle 162.

Aufschwemmung der 4 Stunden gekochten und gewaschenen Typhusbazillen +	Menge der Niederschläge (Sediment bezw. Präzipitat)		
	Ablesung	Differenz	Prozent
NaCl-Lösung	4.0	—	—
Serum Nr. 61 vor der Behandlung .	4.0	—	100.0
Serum Nr. 61 nach der Behandlung, am 8. VIII.	6.7	2.7	167.5
Normal-Pferdeserum	5.3	—	100.0
Käufliches Antityphusserum v. Pferd [1]	7.2	1.9	135.8

2. Prüfung der Gewebe der vorbehandelten Kaninchen in Bezug auf das Vorhandensein des Antigens.

a) Das Blutserum.

Hierzu wurde das Serum der behandelten Kaninchen 1:2 mit Kochsalzlösung verdünnt, $^1/_2$ Stunde lang gekocht und dann filtriert. Das präzipitometrische Verhalten war folgendes:

Tabelle 163.

Reaktionssubstanzen		Präzipitatmenge
Antigen	Serum	
Antiserumdekokt . . .	Normalserum (Nr. 60 u. 61)	0.0
Antiserumdekokt . . .	Antiserum (Nr. 60 u. 61) .	0.0
Blutkuchendekokt . . . (Kontrolle)	Normalserum (Nr. 60 u. 61)	0.0
Blutkuchendekokt . . . (Kontrolle)	Antiserum (Nr. 60 u. 61) .	0.8

b) Die zelligen Bestandteile des Blutes.

Die Dekokte des Blutkuchens (1 : 4) wurden präzipitatorisch untersucht. Der Befund ist in Tabelle 164 wiedergegeben:

[1] Dieses Antiserum hat den Agglutinations-Titer 1 : 10000.

Tabelle 164.

Reaktionssubstanzen		Ausfall der Schichtprobe	
Blutdekokt von	Antiserum von	sofort	15 St.
Kaninchen Nr. 60	Kaninchen Nr. 60	+	++
» Nr. 60	» Nr. 61	0	++
» Nr. 61	» Nr. 60	+	++
» Nr. 61	» Nr. 61	0	++
Typhuskulturfiltrat, ungekocht	Antiserum von Kaninchen Nr. 60 u. 61	++	+++

Die Blutdekokte der Versuchstiere vor ihrer Behandlung gaben keine positive Schichtproben.

Durch die obigen Untersuchungen (Tab. 163 u. 164) ist eindeutig nachgewiesen, dass sich die antigenen Substanzen im Blute nur in seinen zelligen Bestandteilen vorfinden und daher durch die Koktion daraus abgespalten werden können, während andererseits das Blutserum reichlich mit Antikörpern versehen ist und keine Spur von Antigenen aufweist (vgl. S. 252 bis 255).

c) Die inneren Organe.

Die inneren Organe von Kaninchen Nr. 61 wurden 1 : 5 mit Kochsalzlösung emulgiert, die Emulsion 1/2 Stunde lang gekocht und filtriert. Die Verdünnung des Blutes resp. des Serums für die Herstellung der Dekokte war dagegen 1 : 4 resp. 1 : 2.

Zur präzipitometrischen Untersuchung dienten 0.5 ccm des Antiserums von Kaninchen Nr. 61 und 0.4 ccm jedes Dekoktes. Das Ergebnis ist in Tabelle 165 enthalten.

Tabelle 165.

Dekokt von	Präzipitatmenge
Serum	0.0
Blutkuchen	0.8
Leber	0.8
Milz	1.5
Typhuskultur	11.0

Zusammenfassung und Deutung der vorerwähnten Versuchsergebnisse.

Die vorliegenden Befunde bilden ein weiteres Beweismaterial für die **immunisatorische Fähigkeit der Koktopräzipitinogene.** Hierbei möchten wir folgende Punkte hervorheben:

1. Mittels der bakterienfreien Dekokte der Typhuskulturen wurden in kurzer Zeit hochwertige Antiseren gewonnen.

2. Solche Antiseren reagieren nicht nur auf gekochte, sondern auch auf native Kulturfiltrate.

3. Durch diese Antiseren wurden frische Bakterien energischer agglutiniert als die $^1/_2$ Stunde lang gekochten. (Es kommt also die sogenannte Zustandsspezifizität der Antikörper hier gar nicht in Betracht.)

4. Mit der Verlängerung der Koktionsdauer wurden die Bakterien immer weniger agglutinabel, d. h. die Koktion bedingte eine Abnahme des Gehaltes der Bakterienleiber an ihren spezifischen Wirkungssubstanzen.

5. In einem bereits vorgeschrittenen Stadium der Immunisation, in welchem das Serum beträchtliche Mengen Antikörper enthielt, konnten die antigenen Substanzen noch im zelligen Blutbestandteile als Koktopräzipitinogene nachgewiesen werden, und zwar selbst durch das dem betreffenden Individuum eigene Antiserum.

Diese Tatsache sagt uns, dass gelöste antigene Substanzen im Protoplasma der Blutzellen (sehr wahrscheinlich der lymphatischen Zellen) eingeschlossen sind, um dort der Vernichtung anheimzufallen, während der Antikörper im Serum weder in die lymphatischen Zellen eindringt, noch ihnen die antigenen Substanzen entzieht, sodass von humoralen (also **nur in den Gewebesäften vor sich gehenden**) Vernichtungsprozessen der Giftstoffe nicht die Rede sein kann.

Gestützt auf den vorerwähnten Befund können wir uns bei der Vorbehandlung des Organismus mit Toxinen oder Kulturen resp. bei der natürlichen Infektion desselben bezüglich der Antigenaufnahme und Antikörperbildung im Blute eine Vorstellung machen, wie sie nebenstehend in Fig. 39 illustriert ist. Die Antikörper *(AK)*, welche infolge der Vernichtung der antigenen Stoffe von

den lymphatischen Zellen *(LZ)* ins Serum abgestossen worden waren, fangen die neueintretenden antigenen Stoffe auf und übergeben sie den lymphatischen Zellen, wo sie der endgültigen substanziellen Vernichtung (Assimilation) anheimfallen. Dadurch eignen sich die betreffenden Zellen die Fähigkeit an, die Antikörper in immer grösserer Menge ins Blut abzustossen. Die Antikörper dringen also auch in diesem Falle nicht in die antigenhaltigen Zellen hinein, um dort (intrazellulär) ihre bindende Fähigkeit auszuüben.

Ueber die Erythrozyten *(E)* und Blutplättchen *(Pl)* nehmen wir vorderhand an, dass sie an der Antigenaufnahme und Antikörperbildung keinen direkten Anteil nehmen. Dem Alexin (Komplement, *Al*) kann dabei keine grosse Rolle beigemessen werden, weil bei der Antigen-Antikörperbindung im Serum normalerweise *Komplementschwund* eintritt, wobei die humoralen Vernichtungsprozesse der antigenen Substanzen nicht mehr vor sich gehen und damit auch das Zustandekommen der Anaphylaxie verhindert wird.

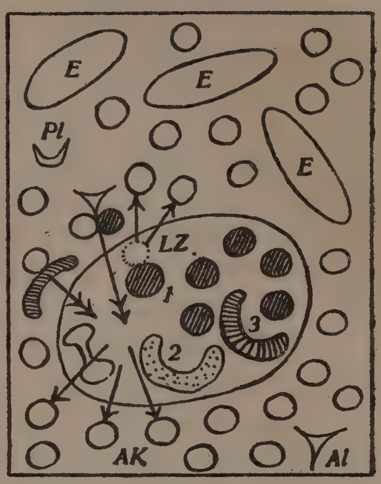


Fig. 39.
Zur Vorstellung vom Zustande des Blutes bezüglich der Antigenaufnahme und Antikörperansammlung.
(Vgl. Tab. 163 und 164.)
E = Erythrozyten.
Pl = Blutplättchen.
LZ = Lymphatische Zelle mit antigenen Stoffen.
1 = gelöste bakterielle Substanzen.
2 = Ausgelaugte Bakterienzelle.
3 = Bakterium.
AK = Antikörper im Serum.
Al = Alexin resp. Komplement (starker Schwund).

E. Die Immunisierung mittels ausgekochter Typhusbazillen.

Zu diesem Zwecke wurden 80 ccm einer 48-stündigen Bouillonkultur von Typhusbazillen zunächst eine Stunde lang der Koktion unterzogen, darauf die Bakterien abzentrifugiert, gewaschen und in Form einer Aufschwemmung weiter eine Stunde gekocht, wieder abzentrifugiert, neuerdings in frischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt und weitere zwei Stunden gekocht, ein 3. Mal geschleudert und endlich in 40 ccm der Kochsalzlösung suspendiert. Wir bekamen so eine

stark getrübte, milchige Aufschwemmung der im ganzen 4 Stunden ausgekochten (gewaschenen) Typhusbazillen, wobei die Bakterienzahl von 1 ccm ungefähr derjenigen von 2 ccm der ursprünglichen Bouillonkultur entspricht. Dieses Impfmaterial zeigte folgende Wertigkeit:

0.8 ccm	Aufschwemmung	+ 0.3 ccm	Normalkaninchenserum	= 4.0 ND.
0.8 ccm	»	+ 0.3 ccm	Kaninchenserum Nr. 60	= 6.7 ND.
0.3 ccm	»	+ 0.3 ccm	Normalpferdeserum	= 5.3 ND.
0.3 ccm	»	+ 0.3 ccm	Typhusantiserum vom Pferd[1]	= 5.3 ND.

Es geht daraus hervor, dass dieses Impfmaterial doch noch geringe Mengen antigener Substanzen enthält.

Der Protokollauszug über die Immunisierungsversuche mittels dieser Aufschwemmung ist im Folgenden wiedergegeben:

Kaninchen Nr. 62, Körpergewicht = 1780 g.
Kaninchen Nr. 63, Körpergewicht = 1630 g.

10. IX. Probeblutentnahme für Kontrollversuche. 5.0 ccm der obigen Aufschwemmung intravenös.

14. IX. 10.0 ccm intravenös. (Somit bekam jedes Tier ungefähr die Zahl von Bakterienleibern, welche in etwa 30 ccm der Originalkultur enthalten waren).

21. IX. Körpergewicht: Nr. 62 = 1740 g; Nr. 63 = 1560 g. Entblutung.

a) Die Prüfung der Antiseren mit Bakterienleibern.

1. Versuch.

Hierzu diente eine Aufschwemmung von 2 Stunden lang ausgekochten Typhusbazillen in Kochsalzlösung. Die beiden Seren (von Kaninchen Nr. 62 und 63) agglutinierten dieselbe innerhalb 30 Minuten bei 37° C bis zur Verdünnung 1:5000 (Feststellung mit dem Agglutinoskop). In der Verdünnung 1:10000 war die Agglutination nur mehr bei Nr. 62 positiv. Der Agglutinationstiter ist also durchschnittlich kleiner als bei den vorerwähnten Seren der Kaninchen Nr. 60 und 61, die mit Kulturdekokten immunisiert worden waren.

Um die Reaktion auch volumetrisch vergleichen zu können, wurden in unserem Präzipitometer 0.9 ccm der oben erwähnten Aufschwemmung jeweilen mit verschiedenen Mengen der Antiseren von Kaninchen Nr. 60 und 62 vermischt. Die makroskopischen Befunde der Reaktion (die zu dieser Zeit wohl hauptsächlich durch Agglutination, weniger durch Präzipitation bedingt war) wurden nach 30 Min. dauerndem Verweilen bei 37° C no-

[1] Agglutinationstiter = 0.0001.

tiert. Die Proben blieben hierauf noch 17 St. bei Zimmertemperatur und wurden dann zur Feststellung ihres präzipitometrischen Verhaltens zentrifugiert. Die diesbezüglichen Befunde sind in Tabelle 166 wiedergegeben.

Tabelle 166.

Serummenge	NaCl-Lösung	Aufschwemmung	Gesamtmenge in ccm	Verdünnungsgrad des Serums im Präzipitometer	Befund der Agglutination		Menge der Niederschläge	
					Kaninchen Nr. 60	Kaninchen Nr. 62	Kaninchen Nr. 60	Kaninchen Nr. 62
0.1	0	0.9	1.0	1 : 10	+++	+++	6.0	6.0
0.05	0.45	0.9	1.4	1 : 28	+++	+++	4.0	4.0
0.005	0.495	0.9	1.4	1 : 280	++	++	4.0	3.5
0.0005	0.4995	0.9	1.4	1 : 2800	++	++	2.5	2.0

Bekanntlich war Kaninchen Nr. 60 durch Kulturdekokt und Nr. 62 durch ausgekochte Bakterienleiber vorbehandelt worden. Wie sich aus diesem Versuch ergibt, lieferten die beiden Seren gegenüber den Bakterienleibern (die zwei Stunde lang ausgekocht waren) sowohl agglutinatorisch, als auch präzipitatorisch ein annähernd übereinstimmendes Resultat.

2. Versuch.

Zu diesem Präzipitationsversuche dienten 0.8 ccm der zur Immunisierung gebrauchten Originalaufschwemmung, sowie dieselbe Menge der 2 Stunden lang ausgekochten, gewaschenen Bakterien und jeweilen 0.3 ccm der Seren von Kaninchen Nr. 60, 62 und 63, von denen das erstere durch Kulturdekokt (Filtrat von ½ Stunden lang gekochter Bouillonkultur), die zwei letzteren durch 4 Stunden lang ausgekochte Bakterienleiber immunisiert worden waren. Das Ergebnis ist in Tabelle 167 enthalten.

Tabelle 167.

Aufschwemmung vermischt mit:	Menge der Niederschläge bei: 2 Std. gekochten Bakterien			Menge der Niederschläge bei: 4 Std. gekochten Bakterien		
	Ablesung	Zunahme	Prozent	Ablesung	Zunahme	Prozent
NaCl-Lösung	3.5	—	—	4.0	—	—
Normalkaninchenserum . .	3.5	—	—	4.0	—	—
Serum von Kaninchen Nr. 62	8.0	4.5	100	6.5	2.5	55.5
» » » » 63	6.0	2.5	55.5	5.0	1.0	22.2
» » » » 60	8.0	4.5	100	7.5	3.5	77.7

Wenn wir uns vergegenwärtigen, dass Kaninchen Nr. 62 und 63 mit vier Stunden lang gekochten Bakterien vorbehandelt wurden, so hätte man in Berücksichtigung der sogenannten Zustandsspezifizität eigentlich erwarten müssen, dass ihre Seren mit den vier Stunden lang gekochten Bakterien grössere Präzipitatwerte ergeben würden als mit den nur zwei Stunden lang gekochten. Das ist nun aber gar nicht der Fall, sondern im Gegenteil traten gerade mit den zwei Stunden lang gekochten Bakterien die höheren Werte auf. Von der sogenannten *Zustandsspezifizität* ist also hier nichts zu bemerken.

b) Die Prüfung der Antiseren mit Kulturfiltraten.

1. Versuch.

Zu diesem Versuche dienten je 0.4 ccm der oben erwähnten Seren und 0.3 ccm des nativen Bouillonkulturfiltrates von Typhusbazillen. Der Befund ist in Tabelle 168 enthalten.

Tabelle 168.

Serum von:	Präzipitatmenge	Befund der Schichtproben		
		Sofort	15 Min.	17 Std.
Normalkaninchen . . .	0.0	0	0	0
Kaninchen Nr. 62 . . .	Spur	0	0	0
» » 63 . . .	Spur	0	0	0
» » 60 . . .	5.0	++	+++	ND. mässig

2. Versuch.

Zu diesem Versuche wurde ein 1/2 Stunde lang gekochtes Filtrat von ungekochten Typhusbazillenbouillonkulturen benutzt. Die verwendete Menge Serum betrug 0.4 ccm und die des Filtrates 0.3 ccm. Der Befund war folgender:

Tabelle 169.

Serum von:	Präzipitatmenge	Befund der Schichtproben		
		Sofort	15 Min.	17 Std.
Normalkaninchen . .	0.0	0	0	0
Kaninchen Nr. 62 . . .	1.5	0	0	0
» » 63 . . .	1.0	0	0	0
» » 60 . . .	11.5	++	+++	ND. viel

Zusammenfassung und Deutung der vorerwähnten Versuchsergebnisse.

1. Zwischen den Seren der Versuchstiere, welche einerseits mit Kulturdekokten und andererseits mit ausgekochten Bakterienleibern vorbehandelt waren, besteht ein durchgreifender Unterschied, der sich darin dokumentiert, dass das «Dekoktserum» imstande ist, sowohl auf die homologen Bakterien als auch auf das homologe Kulturfiltrat gleich stark zu reagieren, während das «Bakterien-Serum» bloss auf die homologen Bakterien in gleicher Intensität wirkt, gegenüber dem homologen Kulturfiltrate (quantitativ) aber nur sehr schwach reagiert.

2. Diese Erkenntnis führt uns zu der Schlussfolgerung, dass dem «Bakterien-Serum» derjenige Teil der Antikörper fehlt, welcher auf das im Kulturfiltrate vorhandene Antigen (im engeren Sinne) eingestellt ist, wogegen sich im «Dekokt-Serum» sowohl diese Antikörper, als auch jene, welche gegen die Eiweisskörper der ausgekochten Bakterienleiber gerichtet sind, vorfinden.

Sowohl das Eiweiss der Bakterienleiber als auch jenes der Kulturfiltrate ist jedoch immerhin im Sinne der Artspezifizität als homolog zu bezeichnen. Wenn es also auch möglich wäre, die Bakterienleiber von den löslichen Eiweisstoffen durch Auskochen vollständig zu befreien, so müsste trotzdem ein mit solchen ausgekochten Bakterienleibern gewonnenes Antiserum immer noch eine, wenn auch sehr geringe, so doch deutliche Reaktion mit dem homologen Kulturfiltrate erzeugen. Die oben mit dem «Bakterienserum» gegenüber Kulturfiltrat beobachtete (verschwindend geringe) Präzipitatbildung darf also nicht ausschliesslich einer unvollständigen Auslaugung der Toxine aus den Bakterienleibern zugeschrieben werden (vgl. Seite 123).

3. Gestützt auf diese Tatsachen gelangen wir weiter zu dem Schlusse, dass es sich bezüglich der in den ausgekochten Bakterien enthaltenen antigenen Substanzen hauptsächlich um geronnene Protoplasmamassen (und höchstens um Spuren von gelösten Toxinen) handelt, wogegen die Kulturfiltrate neben protoplasmatischen Substanzen noch (fast) sämtliche (exogenen und endogenen) toxischen Substanzen enthalten.

Bekanntlich sind im Rahmen der «Artspezifizität» noch weitere Kategorien von Spezifizität zu unterscheiden, so z. B. die Organspezifizität, «*Konstitutions- oder Zustandsspezifizität*» (OBERMAYER u. PICK), die Spezifizität der Agglutinogene, Sensibilisinogene, Lysinogene u. s. w. Dazu ist auch die hier in Rede stehende Spezifizität (des Toxineiweisses und des Protoplasmaeiweisses) zu zählen.

Wenn es richtig ist, bei einem höheren Organismus ausser der gemeinschaftlichen Artspezifizität noch die Spezifizität der einzelnen Organeiweisskörper zu unterscheiden, so muss es gestattet sein, auch bei Mikroben, die Spezifizität ihres **Protoplasmaeiweisses** von derjenigen ihres **Toxineiweisses**, welche beide jedoch durch eine gemeinschaftliche Artspezifizität ausgezeichnet sind, zu differenzieren, was tatsächlich auch durch unsere Versuche gerechtfertigt wird.

4. Die spezifischen Niederschläge, welche durch ausgekochte Bakterienleiber und « Bakterien-Serum » bezw. « Dekokt-Serum » gewonnen werden, sind demzufolge als hauptsächlich aus « Protoplasmaeiweiss-Präzipitat » bestehend zu betrachten, während sich diejenigen, welche durch das Zusammenbringen von Kulturfiltrat und « Dekokt-Serum » gebildet werden, aus « Protoplasmaeiweiss-Präzipitat » und « Toxin-Präzipitat » zusammensetzen.

5. Ungeachtet des Umstandes, dass die vorerwähnten Antiseren durch gekochte Materialien ausgelöst wurden, machte sich eine « *Zustandsspezifizität* » in keinem Falle geltend.

NB. Es wäre noch von Interesse gewesen, die beiden Serumarten in Hinsicht auf das bakterizide, antitoxische, komplementablenkende etc. Verhalten miteinander zu vergleichen, was uns aus äusseren Gründen zur Zeit nicht möglich gewesen und daher späteren Untersuchungen vorbehalten bleibt.

Diskussion.

10. Ueber die Vielheit der Präzipitinogene und Präzipitine.

Autoren, wie M. ASCOLI, KRAUS, v. DUNGERN, P. Th. MÜLLER, LEERS u. a., nehmen an, dass ein gegen einen bestimmten Eiweisskörper gerichtetes Antiserum eine ganze Reihe von Präzipitinen enthält. Wenn man z. B. Kaninchen mit Rinderserum vorbehandelt, so bekommt man ein Antirinder-Kaninchenserum, welches nach den Autoren mit einer ganzen Reihe von Partial-Präzipitinen ausgestattet ist.

Dieser Ansicht liegt die EHRLICH'sche Annahme einer Vielheit der Toxine zu Grunde, wonach nicht nur das Diphtherietoxin, sondern jede Substanz von Eiweissnatur aus einer grossen Anzahl von antigenen Substanzen zusammengesetzt sein soll. Im Einklang mit dieser Anschauung spricht EHRLICH bekanntlich auch von der Vielheit der Komplemente und nimmt sogar alle möglichen spezifischen präformierten Antikörper im Serum des normalen Organismus an (vgl. auch FORD 1902).

Auch sollen Antiseren, die mit den durch Abkochung modifizierten Eiweisskörpern erzeugt wurden, eine ganze Reihe spezieller Antikörper gegen die durch die Erhitzung entstandenen Eiweissabspaltungsprodukte (Partialantigene) enthalten. Diese Annahme (OBERMAYER u. PICK 1902, 1904 und 1906) entspricht aber nicht den Tatsachen, ja es reagieren solche Antikörper nicht einmal mit den zu ihrer Auslösung verwendeten erhitzten Eiweisskörpern, sondern lediglich mit den entsprechenden nativen Eiweissubstanzen (vgl. S. 368, 372, 383 u. 384).

Indessen darf das Vorhandensein von wenigstens zwei Arten antigener Substanzen (Präzipitinogene) in einer Kultur, gestützt auf unsere oben geschilderten Untersuchungen, als sicher nachgewiesen gelten. Das durch Kulturfiltrate ausgelöste Antiserum muss dementsprechend wenigstens zwei Arten Antikörper (Präzipitine) enthalten, von denen die eine gegen « Toxin ohne Protoplasmaeiweiss » und die andere gegen « Protoplasmaeiweiss ohne Toxin » gerichtet ist; beiden gemeinschaftlich ist jedoch ihre Artspezifizität.

Da die ausgekochten Bakterienleiber ein Antiserum liefern, welches einerseits energisch zu agglutinieren, andererseits in Gegenwart von Bakterienleibern Präzipitat zu geben imstande ist, so kann man mit Recht annehmen, dass es sich hier um kein Präzipitinogen sui generis[1] (Toxin), sondern um ein Agglutinogen (Bakterienprotoplasma) handelt, welches einerseits Agglutinin, andererseits Präzipitin[2] (vorwiegend gegen « Agglutinogen-Eiweiss ») auslöst.

Wenn man nach der herrschenden Ansicht annimmt, dass jeder Eiweisskörper präzipitinogen funktionieren kann, dann folgt daraus, dass sowohl Agglutinogene, als auch Lysinogene etc. an und für sich auch auf sie eingestellte Präzipitine auslösen müssen; denn Agglutinogene, Lysinogene etc. sind nichts anderes als Eiweisskörper. Wenn derartige antigene Substanzen von derselben biologischen Abstammung sind und somit dieselbe Artspezifizität besitzen, dann muss dadurch ein einheitliches spezi-

[1] Vgl. Seite 48.

[2] Richtiger ausgedrückt, handelt es sich hier nicht um zwei verschiedene Antikörper (Agglutinin und Präzipitin), sondern um einen Antikörper, welcher einerseits agglutiniert, andererseits bei günstigen Bindungsverhältnissen präzipitatorisch wirkt (vgl. die Fussnote auf Seite 380, sowie Fig. 40, *i*, S. 381).

fisches Antiserum ausgelöst werden können, welches, wenn es z. B. mit Agglutinogen erzeugt wurde, auch mit dem homologen Lysinogen Präzipitat bildet, d. h. also insofern eine Vielheit von Präzipitinen aufweisen kann, als Agglutinogen, Lysinogen etc. verschiedene Stoffe sind (vgl. S. 101). Diese Ausführungen beruhen auf dem Grundsatz, dass jede auf parenteralem Wege von lymphatischen Zellen zu verdauende Substanz von Eiweissnatur zum Ausgangspunkt der Antikörperbildung werden kann. Hierzu vergleiche man auch das Kapitel über das Wesen der Präzipitation (S. 129 ff). Der dort aufgestellte Satz: « Wenn also die Immunisation soweit fortgeschritten ist, dass dabei die Präzipitation leicht auftritt, dann müssen die anderen Phänomene, welche die Vorstufen zur echten Antigen-Antikörperbindung darstellen, schon früher zu konstatieren sein » (S. 157—158), findet in den obigen Auseinandersetzungen eine weitere Stütze.

Bei Anlass von Versuchen mit ungiftigen Eiweissmaterialien hatte KLEIN (1905) angegeben, dass « *Serum-Antiserum* » kein Stromata-Agglutinin und «*Stromata-Antiserum*» kein Serumpräzipitin enthalten soll. Hätte er jedoch seine Tiere mittels Stromata energischer vorbehandelt, so würde er Antisera gewonnen haben, welche nicht nur Stromata agglutiniert, sondern in ihrer Gegenwart auch noch Präzipitat produziert, die also unseren Bakterien-Seren analog funktioniert hätten.

Die in einer Kultur vorhandenen Bakterienprotoplasmata einerseits und die von ihnen ausgeschiedenen oder in ihnen enthaltenen Toxine andererseits stellen also wenigstens zwei verschiedene antigene Stoffe dar, die jedoch eine gemeinschaftliche Artspezifizität besitzen. Dementsprechend sind auch in den mittels Kulturen oder Kulturdekokten erzeugten Antiseren mindestens zwei Arten von Antikörpern vorhanden, welche beide auch als Präzipitine funktionieren können, sich jedoch quantitativ unterscheiden lassen. Ganz ebenso wie bei höheren Organismen die Unterscheidung der Organspezifizität gerechtfertigt ist, so ist das auch bei Mikroben der Fall bezüglich der Differenzierung von Toxineiweiss- und Protoplasmaeiweiss-Spezifizität.

11. Ueber die Frage der Identität der Präzipitinogene und anderer Antigene. — Der Zusammenhang zwischen den Präzipitinen einerseits und den Agglutininen, Lysinen etc. andererseits.

Wir haben die Vorgänge der Agglutination und Präzipitation insofern identifiziert, als sie zwei serologische Phänomene darstellen, welche sich in der Antigen-Antikörperbindung dokumentieren (vgl. S. 143—145). Dabei haben wir die Präzipitation als die höchste und die Agglutination als eine niedrigere Stufe der spezifisch bindenden Vorgänge charakterisiert (vgl. S. 156—158).

Was nun die **Substanzen** der Agglutinogene und Präzipitinogene resp. Agglutinine und Präzipitine anbetrifft, so wissen wir noch nicht, ob sie identisch sind oder nicht. Bei der Diskussion über diese Frage (S. 52—53) haben wir uns dahin geäussert, dass die Methode der Auslaugung der Präzipitinogene (i. e. Toxine) aus den Bakterienleibern unter Erhaltung ihrer Form und Gestalt einen neuen Ausgangspunkt für die Klärung der vorerwähnten Frage abgeben kann (S. 51).

Mittels der ausgekochten Bakterienleiber haben wir nun, wie oben erwähnt, ein fast ausschliesslich agglutinierendes Antiserum gewonnen.

Dieses Antiserum ergab jedoch insofern ansehnliche Präzipitatmengen, als dasselbe mit ausgekochten Bakterienleibern (dem Ausgangsmaterial) in Aktion gebracht wurde, d. h. mit anderen Worten, es ergab das Bakterien-Serum nur Protoplasma-Präzipitat (Tab. 167, S. 371). Andererseits bildete dieses Serum mit dem Kulturdekoktfiltrate fast kein Präzipitat (vgl. Tab. 168 und 169, S. 372); Bakterien-Antiserum erzeugt also kaum das Toxin-Präzipitat, d. h. es ist beinahe gelungen, die **Agglutinogene sui generis** von den **Präzipitinogenen sui generis** zu trennen.

Ferner ergibt sich daraus, dass die agglutinatorische Eigenschaft nicht immer Hand in Hand mit der präzipitatorischen zu gehen braucht, sondern dass die Agglutination unter Umständen als eine selbständige Erscheinung ohne Präzipitation auftreten kann. Die Bindung zwischen Bakterien und Antikörpern beim Zustandekommen der Agglutination kann, wie im ersten Teile dieser Arbeit gezeigt worden ist, noch ausserhalb der vier Bindungsphasen vor sich gehen. Daraus darf jedoch noch nicht der Schluss gezogen werden, dass Agglutinogene und Präzipi-

tinogene zwei ganz verschiedene Substanzen darstellen müssen (wie z. B. RADZIEVSKY, GAEHTGENS es meinten). Denn die Agglutinogene können auch präzipitinogen wirken, weil sie von den Eiweissubstanzen untrennbar sind (die Bildung des Protoplasma-Präzipitats mit den ausgekochten Bakterienleibern und dem Bakterienserum).

Anderseits darf man daraus auch nicht folgern, dass Agglutinogene und Präzipitinogene zwei ganz identische Substanzen seien (wie dies z. B. von KRAUS u. JOACHIM, KRAUS u. PIRQUET, LANDSTEINER u. PRAŠEK geschehen ist), weil die Eiweisskörper (welche ja ausnahmslos Präzipitine auslösen) nicht immer Agglutinogene sind.

Nicht nur bei der Agglutination, sondern auch bei der sogenannten Komplementablenkung (der «*antikomplementären*» Wirkung), sowie bei der Anaphylaxie wurde die Präzipitation meist gleichzeitig beobachtet und daher als eines der wesentlichen Momente zum Zustandekommen solcher Erscheinungen bezeichnet (vgl. S. 52, 134, 143—144, sowie S. 157—158). Solche Beobachtungen führten dann sehr häufig zu der Vorstellung, alle diese Reaktionssubstanzen seien identisch.[1]

Nach unserer Auffassung ist das zu weit gegangen, und der richtige Sachverhalt dürfte in folgender Ueberlegung zum Ausdruck gebracht werden: Alle Antigene sind Substanzen von Eiweissnatur, welche in vivo und in vitro nebst der ihnen allein eigenen Funktion (z. B. als Agglutinogene, Lysinogene etc.) noch eine solche als Präzipitinogene ausüben. Ausserdem gibt es Eiweisssubstanzen, welche weder Agglutination, noch lytische Erscheinungen usw. verursachen, sondern lediglich präzipitinogen wirken, eben weil sie Eiweisskörper sind.

Durch diese Auffassung erfährt die sich öfters als Begleiterscheinung anderer serologischer Phänomene einstellende Präzipitation eine eindeutige Erklärung, da ja nach unseren früheren Ausführungen über das Wesen der Präzipitation alle Antigen-Antikörperbindungen im Bereiche der 4 Bindungs-

[1] Unter den diese Frage berührenden Arbeiten sind ausser den schon zitierten noch diejenigen von folgenden Autoren zu nennen: E. P. PICK 1902, BAIL 1902, BELJAEFF 1903, PICK u. YAMANOUCHI 1908, LIEFMANN 1906, H. PFEIFFER u. MITA 1910, HAENDEL u. STEFFENHAGEN 1910, AMIRADŽIBI 1910, AMIRADŽIBI u. KACZINSKI 1910, DOERR u. MOLDOVAN 1910, LATTES 1911, LANDSTEINER u. PRAŠEK 1911 etc.

phasen als spezifische Niederschlagsbildung in Erscheinung treten (vgl. S. 136 u. 148). Daraus erhellt auch der enge Zusammenhang zwischen Präzipitinogen einerseits und Agglutinogen, Lysinogen, Anaphylaktogen etc. andererseits.

KRAUS u. JOACHIM schrieben 1904: « *Auch ist bis heute kein Versuch bekannt geworden, in dem die Bakterienfiltrate mit dem Immunserum Niederschläge gegeben hätten und die Bakterien von demselben nicht agglutiniert worden wären. Den seiner Zeit aufgestellten Satz « wo Agglutination, dort spezifische Niederschläge » finden wir überall bestätigt. Umgekehrt könnte es wohl vorkommen, dass ein Serum Bakterien agglutiniert, in Bouillon- oder Kochsalzagarfiltraten aber keine Niederschläge erzeugt* » (l. c. S. 74). Sowohl nach diesem Zitat, als auch nach dem oben Gesagten sollte der Satz folgendermassen heissen: « Wo Präzipitation, dort Agglutination, Lysis etc. » Damit soll auch gesagt sein, dass die Präzipitation die höchste Stufe aller serologischen Erscheinungen darstellt (vgl. S. 158) und dass Agglutinogen, Lysinogen etc. resp. Agglutinin, Lysin etc. unter Umständen (d. h. innerhalb der vier Bindungsphasen der Antigen-Antikörperbindung) auch als Präzipitinogen resp. Präzipitin funktionieren.

DŒRR u. MOLDOVAN (1911) sagen: « *In der ungleichmässigen Beeinflussung der « Toxizität » einerseits, d. h. des Vermögens artfremder Sera, beim anaphylaktischen Tiere Symptome zu provozieren, der Präzipitabilität und sensibilisierenden Wirkung anderseits lag nun ein Widerspruch gegen die von FRIEDBERGER, DŒRR u. RUSS, DŒRR u. MOLDOVAN vertretene Auffassung, dass das Eiweissantigen und seine biologischen Funktionen einheitlicher Natur sind und dass es theoretisch nicht gerechtfertigt ist, im artfremden Eiweiss Präzipitinogene, Anaphylaktogene, Ambozeptorenantigene, toxische Substanzen (Antisensibilisine) als besondere koexistierende Körper zu unterscheiden.* » Andererseits schreiben BAIL u. TSUDA (1909): « *Im Grunde genommen, ist die Theorie dreier Serumwirkungen sui generis schon durch die PFEIFFER'sche Agglutinationshypothese durchbrochen worden, welche einen engen Zusammenhang zwischen Agglutination und Präzipitation annimmt.* »

Für die Erklärung des engen Zusammenhanges der Präzipitation mit anderen serologischen Erscheinungen ist es weder notwendig, eine absolute Identität, noch eine völlige Differenz der antigenen Substanzen resp. der Antikörper anzunehmen; denn

wenn sich die antigenen Substanzen einerseits auch durch die Erzeugung besonderer serologischer Phänomene unterscheiden, so sind sie doch andererseits alle von Eiweissnatur und kraft dieser Qualität befähigt, Präzipitine[1] auszulösen, worin sich eben ein enger Zusammenhang zwischen denselben dokumentiert. Und dieser Zusammenhang kommt in der zwischen diesen Antigenen und den homologen Antikörpern bestehenden Artspezifizität in überzeugender Weise zum Ausdruck.

NB. Typhusbazillen können in vitro agglutiniert werden, ohne ihre Vitalität einzubüssen, also ohne aufgelöst zu werden (MANN 1899). Andererseits sollen Choleravibrionen aufgelöst werden ohne vorangehende Agglutination (PFEIFFER u. KOLLE 1896). WIDAL hatte 1897 nachgewiesen, dass Bakterien im Körper der Frösche, deren Blutserum infolge der Vorbehandlung mit denselben Mikroben einen hohen Agglutinationstiter (1 : 1000) aufwies, lange Zeit beherbergt wurden, ohne dass sie der Lysis anheimfallen. FROUIN (1908) ging schliesslich gestützt auf Befunde von DUBOIS (1902) so weit, zu behaupten, dass Agglutinogene und Lysinogene zwei ganz verschiedene Substanzen darstellen. Wenn man bloss auf solchen Befunden fussend, das Bestehen einer vollständigen, **substanziellen** Differenz der Antigene behaupten wollte, so würde sich der Begriff der Artspezifizität auch nicht mehr aufrecht halten lassen, womit man also zu einer nicht mit den Tatsachen übereinstimmenden Schlussfolgerung gelangen würde (vgl. S. 375).

Auch das zeitlich verschiedene Auftreten unserer serologischen Phänomene braucht nicht in dem Sinne gedeutet zu werden, dass es durch eine völlige Verschiedenheit der antigenen Substanzen bedingt sei. Denn diese Erscheinungen kommen — trotzdem die Reaktionssubstanzen identisch sein können — in verschiedener Weise zum Ausdrucke. Eine einwandfreie Lösung der Identitätsfrage der antigenen Substanzen bezw. der Antikörper kann demnach durch den bisher eingeschlagenen Weg nicht erfolgen.

Es dürfen somit jene Tatsachen, wobei trotz fehlender Präzipitation entweder die Agglutination (GAEHTGENS, RADZIEVSKY, WASSERMANN, BRIEGER u. MAYER etc.), die Lysis (ZEBROWSKI,

[1] Oder richtiger ausgedrückt, Antikörper, die zugleich auch als Präzipitine funktionieren.

VANNOD, NEISSER u. SACHS etc.), die Anaphylaxie (LIEFMANN) oder antitoxische Wirkungen (RÖMER, MUCH etc.) beobachtet werden können oder umgekehrt, keineswegs als Argumente für die Verschiedenheit der antigenen Substanzen verwendet werden, ebensowenig als die Tatsache, dass die Präzipitation mit anderen serologischen Erscheinungen gleichzeitig auftreten kann, für die Identität der antigenen Substanzen den Beweis erbringt.

Der oben erwähnte Zusammenhang zwischen den Präzipitinogenen und anderen antigenen Substanzen im Lichte der Artspezifizität der Eiweisskörper soll in Fig. 40 bildlich zum Ausdruck gebracht werden.

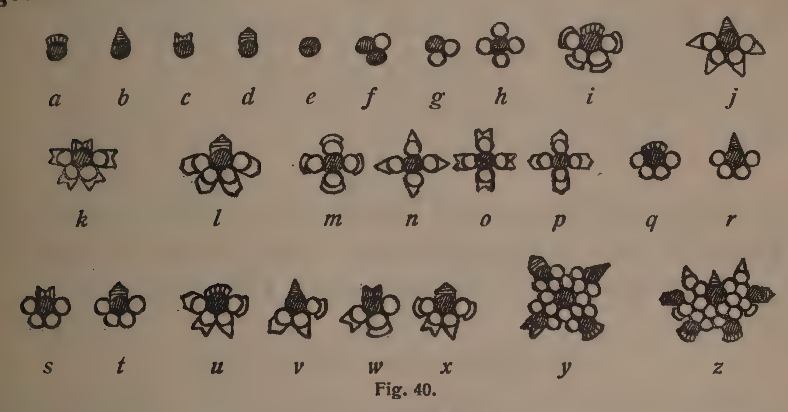


Fig. 40.

Zum Zusammenhang zwischen dem Präzipitinogen einerseits und dem Agglutinogen, Lysinogen etc. andererseits im Lichte der gemeinschaftlichen Artspezifizität der Eiweisskörper.

a = Agglutinogen.
b = Lysinogen.
c = Anaphylaktogen (Sensibilisinogen).
d = « Antitoxinogen » (i. e. Toxin).
e = Präzipitinogen sensu strictissimo.
Mit dem Teile [Symbol] soll zum Ausdruck gebracht werden, dass *a*, *b*, *c*, *d* etc. Eiweisskörper derselben Artspezifizität, somit auch Präzipitinogene sind.
f, *g* = Unsichtbare Präzipitinogen-Präzipitinverbindungen verschiedenen Grades.
h = Grundpräzipitat sensu strictissimo.
i = Grundpräzipitat, bestehend aus Agglutinogen und Agglutinin.
j = Grundpräzipitat, bestehend aus Lysinogen und lytischem Ambozeptor.
k = Grundpräzipitat, bestehend aus Anaphylaktogen (Sensibilisinogen) und dessen Antikörper.
l = Grundpräzipitat, bestehend aus Toxin und Antitoxin.
m—*p* = Grundpräzipitate, welche aus einem Präzipitinogen sensu strictissimo und Agglutinin, lytischem Ambozeptor, Antikörper zur Auslösung der Anaphylaxie oder Antitoxin bestehen.

q—t = Grundpräzipitate, welche aus Agglutinogen, Lysinogen, Sensibilisinogen resp. Toxin und Präzipitin sensu strictissimo bestehen. Die Reaktionssubstanzen z. B. bei *i* passen sich besser zusammen als diejenigen bei *m* oder *q*. Hier liegt also die Ursache der quantitativen Verschiedenheit der Reaktionen.

u, *x* = Grundpräzipitate, bestehend aus Agglutinogen (bei *u*) resp. Toxin (bei *x*), Agglutinin, lytischem Ambozeptor, Antikörper zur Auslösung der Anaphylaxie und Antitoxin.

v, *w* = Unsichtbare Antigen-Antikörperverbindungen verschiedener Kombination.

y, *z* ≐ Präzipitate, welche Agglutinogene, Lysinogene, Anaphylaktogene und Toxine gebunden haben.

Alle Antigene resp. Antikörper können sich bei der Präzipitinogen-Präzipitinverbindung infolge ihrer Artspezifizität vertreten, welch letztere für die Verbindung der Antigene und Antikörper in erster Linie massgebend ist.

NB. Werden z. B. Präzipitate wie *y* oder *z* gekocht, dann werden die Antigene isoliert, welche koktostabil sind (vgl. S. 100).

XII.

Die Immunisierung der Tiere durch Koktopräzipitinogene (Koktoimmunogene) ungiftiger Eiweisskörper nicht bakteriellen Ursprungs.

A. Gewinnung des Antiserums.

Die Mehrzahl der Autoren ist der Ansicht, dass erhitzte ungiftige Eiweisskörper in vitro kein Präzipitat mit den homologen durch genuine Eiweisskörper ausgelösten Antiseren erzeugen. Es ist nun von Interesse, im Anschluss an die vorhergehenden Untersuchungen (mit bakteriellen Materialien) auch noch die immunisatorischen Verhältnisse bei gekochten ungiftigen Eiweisskörpern von nicht bakterieller Natur festzustellen.

Als Ausgangsmaterialien kommen ausgekochte Stromata an Stelle der ausgekochten Bakterienleiber, Dekokte des Serums anstatt der gekochten Kulturfiltrate etc. in Betracht. Im Folgenden wird als Beispiel ein mit Rinderblutdekokt (als Analogon zum Kulturdekokt) vorgenommener Immunisierungsversuch wiedergegeben.

Das Injektionsmaterial.

Normales Rinderblut wurde 1:4 mit Kochsalzlösung verdünnt, 1/2 Stunde gekocht und durch gewönliches Filtrierpapier filtriert. Es resultierte ein klares, leicht bräunlich gefärbtes Filtrat.

Kaninchen Nr. 80, Körpergewicht = 1500 g.

16. XI. Probeblutentnahme für die Kontrollversuche. 8.0 ccm des vorerwähnten Filtrates intraperitoneal.

18. XI. 10.0 ccm intravenös. Die bisher einverleibte Dekoktmenge entspricht 4.5 ccm Rinderblut.

26. XI. Probeblutentnahme. Befund des Serums siehe unten.

30. XI. Körpergewicht 1160 g; 10.0 ccm intravenös. Die ganze einverleibte Dekoktmenge entspricht ca. 7.0 ccm Blut.

4. XII. Probeblutentnahme um 9 Uhr vormittags, Entblutung um 5 Uhr nachmittags. Befund des Serums siehe unten.

B. Präzipitatorischer Befund des Antiserums.

1. Schichtprobe.

Die Ergebnisse sind in nachstehender Tabelle 170 zusammengestellt, wobei die Verdünnungen der Dekokte in Bezug auf Blut bezw. Serum angegeben sind.

Tabelle 170.

Antigene	Verdünnungen der Antigene	Serum vom 26. XI., untersucht am 28. und 29. XI.				Serum vom 4. XII., untersucht am 5. und 6. XII.			
		sofort	15 Min.	30 Min.	17 Std.	sofort	15 Min.	30 Min.	17 Std.
Dekokt des normalen Rinderblutes (Ausgangsmaterial)	1 : 20	0	±	±	0	0	±	±	0
	1 : 40	0	+	+	±	0	+	+	±
	1 : 400	0	+	+	±	0	+	+	±
	1 : 4000	0	0	±	±	0	0	±	±
Dekokt d. normalen Rinderserums . .	1 : 10	—	—	—	—	0	0	0	—
	1 : 50	—	—	—	—	0	0	0	—
	1 : 500	—	—	—	—	0	0	0	—
	1 : 5000	—	—	—	—	0	0	0	—
Normales, genuines Rinderserum, drei Tage im Eisschrank aufbewahrt . . .	1 : 5	+++	+++	DR.	ND. viel	+++	+++	DR.	ND. viel
	1 : 10	++	+++	DR.	ND. viel	++	+++	DR.	ND. viel
	1 : 100	++	++	+++	ND. mässig	+	++	+++	ND. mässig
	1 : 1000	+	+	++	ND. wenig	±	+	+	ND. wenig
Normales, genuines Rinderserum, drei Monate b. Zimmertemperatur gehalt.	1 : 5	—	—	—	—	+	+++	+++ ND.	ND.
	1 : 50	—	—	—	—	++	+++	+++ ND.	ND.
	1 : 500	—	—	—	—	++	++	++	ND.
	1 : 5000	—	—	—	—	0	+	+	0

Erklärung der Zeichen: *DR* = Doppelring. *ND* = Niederschläge auf dem Boden der Eprouvetten. +++ *ND* = Ring und Niederschlag vorhanden. ± = undeutliche Ringe mit verschwommener Begrenzung.

Kontrolle: Das Serum vom 16. XI., also dasjenige, welches noch vor der Behandlung des Tieres entnommen wurde, ergab keine Präzipitation.

2. Präzipitometrie.

Das für diese Prüfung benützte Serum war ein Gemisch der Seren vom 26. XI. und 4. XII. Dasselbe wurde am 5. und 6. XII. untersucht und in der Menge von je 0.4 ccm verwendet. Die diesbezüglichen Resultate finden sich in Tabelle 171.

Tabelle 171.

Antigene	Antigenmenge in ccm	Präzipitatmenge
Dekokt des normalen Rinderblutes (Ausgangsmaterial)*	0.0125 0.00125 0.000125	Spur 0.8 0.5
Dekokt des normalen Rinderserums*	0.01 0.001 0.0001	0.0 Spur Spur
Normales, genuines, 3 Tage altes Rinderserum, im Eisschrank aufbewahrt	0.01 0.001 0.0001	6.0 5.0 1.5

* Die Zahlen geben die im Dekokt enthaltene Blut- resp. Serummenge an.

Zusammenfasung und Deutung der vorerwähnten Versuchsergebnisse.

1. Das klar filtrierte Dekokt des Rinderblutes (1:4) besass die Eigenschaft, präzipitierende Antisera auszulösen. Dabei konnte mit der Dekoktmenge von 4.5 ccm Rinderblut ein Antiserum gewonnen werden, dessen Titer 1:5000 betrug.

2. Das Dekoktserum, d. h. das durch das Rinderblutdekokt ausgelöste Antirinder-Kaninchenserum, ergab mit gekochten

antigenen Substanzen so gut wie gar keine Präzipitation, während dieselbe mit nativem Antigen sehr intensiv ausfiel. Der Unterschied ist jedoch ein quantitativer, vgl. S. 210.

3. Daraus geht zur Genüge hervor, dass die in vivo Antikörper auslösende Eigenschaft des ungiftigen Eiweisses ziemlich koktostabil ist, während dagegen seine in vitro Präzipitat erzeugende Fähigkeit durch die Siedehitze beträchtlich herabgesetzt wird. Diese Tatsache steht mit unserer Auffassung in Uebereinstimmung, wonach die Antikörper bindende Kraft ungiftigen antigenen Eiweisses gegenüber seinen immunogenen Eigenschaften (dem Beibehalten seiner Artspezifizität) sehr labil ist (vgl. S. 211).[1]

4. Da das Dekokt-Antiserum, welches durch ein 30 Minuten lang erhitztes Material erzeugt worden war, nicht mit dem Ausgangsmaterial, sondern nur mit dem nativen Antigen die Präzipitation ergab, so ist daraus zu schliessen, dass die sogenannte *Zustandsspezifizität* eine fakultative, sekundäre Begleiterscheinung der Antikörperauslösung sein muss, bei welcher die Artspezifizität das niemals fehlende Hauptmoment darstellt, woran sich andere Arten nebensächlicher Spezifizität anschliessen können (vgl. S. 373/374, sowie Fig. 40, S. 381).

Die Angabe von FORNET u. MÜLLER (1910, l. c. S. 234), dass die Eigenschaft von Muskeleiweiss, in vitro Präzipitat zu erzeugen, thermostabiler sei als jene, in vivo Präzipitin auszulösen, muss gemäss der obigen Ausführung als nicht zutreffend bezeichnet werden (vgl. S. 213).

C. Die Artspezifizität des Antiserums.

1. Zur Prüfung der Spezifizität des vorerwähnten Antirinder-Kaninchenserums (vom 4. XII.) wurde dasselbe mit frischen Seren vom Menschen, Kaninchen, Meerschweinchen, Hammel, Pferd und Rind untersucht. Das Ergebnis der Schichtprobe ist in Tabelle 172 enthalten.

---

[1] Hierzu vergleiche man die Diskussion über den Unterschied zwischen bakteriellen Substanzen und ungiftigen Eiweisskörpern als Antigenen, S. 320. Indessen schrieb K. MEYER (1913) über die antigenen Eigenschaften von Lipoiden folgendes: « *Erhitzen des Lipoides auf 65° oder 100° setzt seine Fällbarkeit nicht herab, sondern scheint sie etwas zu erhöhen* ».

Tabelle 172.

Art der Antigene	Verdünnung der Antigene	Ausfall der Schichtprobe			
		sofort	15 Min.	3 Std.	17 Std.
Menschenserum	1 : 100	0	0	0	0
	1 : 1000	0	0	0	0
Kaninchenserum	1 : 100	0	0	0	0
	1 : 1000	0	0	0	0
Meerschweinchenserum	1 : 100	0	0	0	0
	1 : 1000	0	0	0	0
Pferdeserum	1 : 100	0	++	++	0
	1 : 1000	0	+	0	0
Hammelserum	1 : 100	0	±	+++	0
	1 : 1000	0	0	+	wenig ND
Rinderserum	1 : 100	++	+++	ND	viel ND.
	1 : 1000	++	+++	ND	viel ND.

2. Die für die Präzipitometrie verwendete Antiserumdosis betrug jeweilen 0.3 ccm. Das Resultat war folgendes:

Tabelle 173.

Art der Antigene	Antigenmenge in ccm	Präzipitatmenge
Pferdeserum	0.002	Spur
	0.0005	»
Hammelserum	0.002	0.1
	0.0005	0.3
Rinderserum Nr. I	0.002	3.0
	0.0005	4.5
Rinderserum Nr. II	0.002	2.5
	0.0005	3.5

Aus den obigen Ergebnissen geht die strenge Spezifizität unseres Antirinder-Kaninchenserums hervor. Das Verhalten der Präzipitatwerte zeigt uns, dass der Hammel dem Rinde biologisch viel näher verwandt ist als das Pferd, und dass dabei der Verwandschaftsgrad zahlenmässig ausgedrückt werden kann.

NB. Um das Vorhandensein hämolytischer Antikörper in unserem Antirinderserum nachzuweisen, stellten wir mehrere Unter-

suchungen an, wobei das (aktive oder inaktivierte) Antiserum mit Komplementzusatz (Meerschweinchenserum) verwendet wurde. Das Resultat fiel total negativ aus.

DUBOIS (1902) konstatierte, dass auf 115° C erhitzte Erythrozyten keine Hämolysine, wohl aber Präzipitine und Agglutinine erzeugten. MUIR u. FERGUSSON (1906) haben Erythrozyten durch Hämolysin aufgelöst und die Lösung durch ein Porzellanfilter geschickt und sahen, dass dass Filtrat frei von Lysinogen war. Im Gegensatze dazu haben einige Autoren, wie im ersten Teile dieser Arbeit erwähnt, durch gelöste Erythrozyten Hämolysine herbeigeführt (vgl. S. 206—207).[1]

Andererseits ist nachgewiesen worden, dass die Antigene zum Auslösen der bakteriolytischen oder bakteriziden Immunkörper auch im Dekokte der Kulturen vorhanden sein können (z. B. die Untersuchungen von A. WASSERMANN über Pyozyaneus, S. 207). Wie schon früher erwähnt wurde, bleibt in dieser Beziehung noch viel zu untersuchen übrig.

Indessen darf man nicht vergessen, dass das Fehlen lytischer Ambozeptoren in einem Antiserum seine therapeutische Brauchbarkeit nicht unbedingt ausschliesst. Denn zur Entfaltung ihrer Funktion bedürfen die lytischen Ambozeptoren des Komplements (des Alexins BORDET's), welches bei der Infektion des Organismus — wobei die Verwendung der Antiseren in Betracht kommt — eben einem Schwund ausgesetzt ist (vgl. S. 353, sowie Fig. 39, S. 369). Hierzu vergleiche man unsere Diskussion über die Bakteriolyse als Grundprinzip der Immunität, S. 419 ff.

D. Die Bindungsverhältnisse zwischen Präzipitin und Präzipitinogen nicht bakteriellen Ursprungs.

Um die im ersten Teile dieser Arbeit erörterten Bindungsverhältnisse auch bei nicht bakteriellen Antigenen kennen zu lernen, haben wir mit dem vorerwähnten Antirinderkaninchenserum analoge Untersuchungen vorgenommen.

1. Der Bindungsmodus erster Ordnung.

Die diesbezüglichen Resultate finden sich in Tabelle 174 zusammengestellt.

---

[1] In dieser Hinsicht sind noch die Arbeiten von NOLF (1900), BORDET (1900), EHRLICH u. MORGENROTH (1900), GENGOU (1902), DAUNITZ u. LANDSTEINER (1907), K. TAKAKI (1907) etc. zu berücksichtigen. Vergleiche auch die Fussnote auf Seite 124.

Tabelle 174.

Antigenart	Antigenmenge in ccm	Antiserummenge in ccm	Präzipitatmenge	Bindungsphasen
Rinderserum 7 Tage alt . .	0.005	0.4	9.0	IV.
	0.010	0.4	8.0	
	0.015	0.4	5.0	
	0.020	0.4	4.0	
	0.025	0.4	3.2	
	0.030	0.4	3.2	
	0.035	0.4	3.0	
	0.040	0.4	3.0	
	0.045	0.4	2.8	
	0.050	0.4	1.5	
	0.075	0.4	1.3	
Rinderserum 3 Monate alt . .	0.0001	0.4	0.5	I.
	0.0005	0.4	3.8	
	0.001	0.4	4.8	II.—III.
	0.002	0.4	6.8	
	0.003	0.4	6.1	IV.
	0.004	0.4	4.1	
	0.005	0.4	3.5	
	0.006	0.4	2.8	
	0.007	0.4	2.0	
	0.010	0.4	1.5	
	0.020	0.4	0.4	
	0.030	0.4	Spur	

Gegenüber den Bindungsphasen bei bakteriellen Materialien ist hier die Strecke der II. und III. Phase viel kürzer ausgefallen. Ausserdem liess sich die IV. (absteigende) Phase annähernd bis Null verfolgen, was bei der Präzipitation mit bakteriellen Substanzen nicht der Fall war. Alle diese Befunde sprechen dafür, dass das Rinderserum hier eine ziemlich starke antigene Eigenschaft besitzt (vgl. S. 120).

Für die Menge von 0.4 ccm Antiserum genügte somit beim 3 Monate alten Rinderserum die Antigenmenge von 0.03 ccm, um die Präzipitation fast vollständig zu hemmen. (Diese Tatsache findet im nächsten Abschnitte bezüglich der Versuche zur Reindarstellung der Mikrobenantigene eine praktische Anwendung.)

2. Der Bindungsmodus zweiter Ordnung.

Die diesbezüglichen Ergebnisse sind in Tabelle 175 wiedergegeben.

Tabelle 175.

Antigenart	Antigenmenge in ccm	Antiserum-menge in ccm	Präzipitat-menge	Bindungs-phase
Normalrinderserum 6 Monate alt . .	0.0015	0.05	Spur	I.—II.
	0.0015	0.10	0.5	
	0.0015	0.15	1.5	
	0.0015	0.20	2.8	III.
	0.0015	0.30	3.0	
	0.0015	0.40	8.0	IV.
Normalrinderserum 2 Monate alt . .	0.05	0.1	Spur	I.—II.
	0.05	0.3	1.5	
	0.05	0.5	3.2	
	0.05	0.7	7.5	III.
	0.05	1.0	25.0	IV.
	0.05	1.5	32.0	

3. Der Bindungsmodus dritter Ordnung.

Als Antigen diente ein zwei Monate altes Normalrinderserum. Es resultierte folgender Befund:

Tabelle 176.

Antiserum in ccm	Antigen in ccm	Präzipitatmenge
0.3	0.0005	3.0
0.3	0.0010	3.6
0.6	0.0005	4.0
0.6	0.0010	6.2

4. Die Bindungsverhältnisse bezüglich des Nativ- und Thermopräzipitins.

Zu diesem Zwecke wurde eine Portion des Antiserums im Wasserbade $^1/_2$ Stunde lang auf 55° C erhitzt. Als Antigen diente ein sieben Tage altes Normalrinderserum. Das Resultat ist in Tabelle 177 enthalten.

Tabelle 177.

Antiserum in ccm	Antigen in ccm	Präzipitatmenge	
		Nativpräzipitin	Thermopräzipitin
0.3	0.02	2.7 } IV.	4.0 } III.
0.3	0.04	1.5	4.0
0.3	0.06	1.5	3.8
0.3	0.10	1.0	4.0

Bei dem Nativpräzipitin handelt es sich, wie aus der obigen Tabelle ersichtlich, um die IV. Phase, während bei dem Thermopräzipitin unverkennbar die III. Phase vorliegt. Die Präzipitation mittels des erhitzten Antiserums (des sogenannten «Präzipitoides» der Autoren) fällt demnach schwächer aus als diejenige mittels des Nativpräzipitins (vgl. S. 166—168).

Ohne Berücksichtigung der Bindungsphasen wäre man auch hier wiederum nicht imstande, über die Vorgänge der Präzipitation ein richtiges Urteil zu fällen. Diejenigen Autoren, welche behaupten, dass Präzipitine bei der Erhitzung auf 55° C während ½ Stunde ihre funktionierenden Gruppen verlieren und in «Präzipitoide» umgewandelt werden, haben nirgends ihre Bindungsphasen angegeben (vgl. S. 165—174, S. 196—201, sowie S. 219—220).

Es ergibt sich aus diesen Untersuchungen also, dass sich die Präzipitinogene nicht bakteriellen Ursprungs nach denselben Gesetzen mit ihren homologen Antikörpern verbinden wie diejenigen der Bakterien.

E. Untersuchungen über das Verhalten des durch nicht bakterielles Antigen gewonnenen Präzipitats.

Als Ausgangsmaterial dienten uns die Niederschläge, welche durch Vermischung von normalem Rinderserum und dem vorerwähnten Antirinder-Kaninchenserum gewonnen wurden. Sie wurden mehrere Male mit physiologischer Kochsalzlösung gewaschen und dann in einer gewissen Menge derselben emulgiert. 0.3 ccm dieser Emulsion enthielten 3.8—4.0 Präzipitatmenge in Präzipitometergraden. Mit dieser Emulsion wurden nun die nachstehenden Untersuchungen ausgeführt.

1. Ueber die Wirkung des Antigens und des Antikörpers auf das fertige Präzipitat.

Eine bestimmte Menge der oben erwähnten Emulsion wurde jeweilen einerseits mit Antigen, andererseits mit Antiserum vermischt und, nach 17-stündigem Aufenthalt bei Zimmertemperatur, präzipitometrisch untersucht. Die Ergebnisse waren folgende:

Tabelle 178.

Reaktionssubstanzen in ccm		Präzipitatmenge	Zu- resp. Abnahme
Präzipitatemulsion 0.9	Kochsalzlösung 0.3 .	12.0	—
» »	Normalkaninchenserum 0.3	12.0	—
» »	Antirinder-Kaninchenserum (vom 4. XII.) 0.3	23.0	+11.0
Präzipitatemulsion 0.9	Normalrinderserum 0.0005	12.0	—
» »	» 0.05	10.9	–1.1
» »	» 0.20	10.0	–2.0

Aus den obigen Untersuchungsergebnissen geht in Uebereinstimmung mit den Resultaten der Versuche über die mit bakteriellem Antigen gewonnenen Präzipitate deutlich hervor, dass die Vermischung des Präzipitats mit homologem Antiserum eine Zunahme, mit homologem Antigen eine Abnahme der Präzipitatmenge bedingt. Ein Ueberschuss an Antigenen wirkt einerseits hemmend auf die Präzipitation ein, andererseits löst er das Präzipitat. Es geht dieses Verhalten ausserdem auch aus den Bindungstypen hervor. Die Erklärung, warum der Ueberschuss der Antigene, nicht aber derjenige der Antikörper, die Präzipitation hemmt, wurde schon oben gegeben (siehe S. 56, 81—83, 119, sowie S. 217—218).

2. Ueber die die antigene Eigenschaft herabsetzende (d. h. das Antigen bindende) Wirkung des Präzipitats.

Wir liessen eine bestimmte Menge Präzipitat-Emulsion auf eine bestimmte Dosis der homologen antigenen Flüssigkeit 17 Stunden lang bei Zimmertemperatur einwirken, um dann das

Präzipitat zu schleudern. Das Resultat ist in Tabelle 179 wiedergegeben.

Tabelle 179.

Probe	Reaktionssubstanzen in ccm			Prozentgehalt an Antigen	Präzipitatmenge	
	Präzipitat-Emulsion	Rinderserum	NaCl-lösung		Ohne die Einwirkung des Rinderserums	Nach der Einwirkung des Rinderserums
I.	0.9	0.05	ad. 1.5	3.3 %	1.2	1.0
II.	0.9	0.20	ad. 1.5	13.3 %	1.2	0.9

Sodann wurde von jeder Probe (I und II) die überstehende Flüssigkeit (Zentrifugat) auf ihre antigene Eigenschaft geprüft. Die Ergebnisse sind in Tabelle 180 und 181 wiedergegeben.

Tabelle 180.

Probe	Verdünnung des Zentrifugates (gebraucht. Antigen)	Wirkliche Verdünnung des Antigens	Ausfall der Schichtprobe			
			sofort	15 M.	1 Std.	17 Std.
I.	Unverdünnt .	3.3 : 100	±	±	+	ND. wenig
	1 : 2 verdünnt .	1.6 : 100	0	0	0	0
II.	Unverdünnt .	13.3 : 100	±	±	+	ND. wenig
	1 : 10 verdünnt .	1.3 : 100	±	±	+	ND. wenig
Kontrolle	Ungebrauchtes Antigen (Normalrinderserum	1 : 100	+	+++	+++ ND.	ND. viel

Von den oben erwähnten Verdünnungen der Proben I und II (1.6 % und 1.3 %) wurde je 0.1 ccm mit 0.4 ccm des Antiserums vermischt und nach 17 Stunden präzipitometrisch untersucht.

Tabelle 181.

Probe	Menge d. Antigens in ccm	Präzipitatmenge	Abnahme	Prozent
I.	0.00166	2.5	2.7	48.0
II.	0.00133	3.2	2.0	61.0
Kontrolle (ungebrauchtes Antigen)	0.0015	5.2	—	100.0

Kontrollversuche mit heterogenem Präzipitat fielen negativ aus.

Daraus geht die wichtige Tatsache hervor, dass dem gebildeten Präzipitat noch die Fähigkeit zukommt, die Wirksamkeit des homologen Antigens herabzusetzen, was unsere Anschauung über das Wesen der Präzipitation, dass sich der Antikörper auch im Präzipitat noch in einem wirksamen Zustande befindet, stützt.

Ein Präzipitat kann in einem Ueberschuss der Antikörper eine Zunahme erfahren, indem die Antikörper als sichtbare Niederschläge ausgeschieden werden. Umgekehrt kann sich ein Präzipitat auch mit Antigen verbinden, indem einerseits das Präzipitat teilweise aufgelöst wird, anderseits die Wirksamkeit des Antigens herabgesetzt wird. Mit anderen Worten: es reagiert das Präzipitat serologisch **amphoter,** indem je nach der Aktivität des Mediums, in welchem die Niederschläge suspendiert sind, bald mit dem Antigen, bald mit dem Antikörper noch Bindung erfolgt (vgl. S. 32—33, 78, 81, 115, 117, 141, 147 und 261).

3. Ueber die Abspaltung der Präzipitinogene von den Präzipitaten durch die Koktion.

Als Reagentien verwendeten wir: 1. Das Filtrat der 1/2 Stunde lang gekochten Präzipitat-Emulsion in verschiedenen Verdünnungen und 2. das Filtrat des 1/2 Stunde lang gekochten Rinderserums, welches vorher 1 : 10 verdünnt worden war. Die beiden Filtrate wurden in der Menge von 0.5 ccm und das Antiserum in der Dosis von 0.3 ccm angewendet. Die Ergebnisse sind in Tab. 182 wiedergegeben:

Tabelle 182.

Antigene	Präzipitatmenge	Ausfall der Schichtprobe				
		Verdünnung	sofort	15 M.	1 Std.	17 Std.
Filtrat der gekochten Emulsion, orig. . .	1.0	orig.	0	0	±	0
id., 1 : 10 verdünnt .	0.5	1 : 10	0	0	±	0
id., 1 : 100 » .	0.4	1 : 100	0	0	±	0
1/2 St. lang gekochtes Rinderserum, 0.005 ccm	0.5	1 : 1000	0	0	0	0
Ungekochtes Rinderserum, 0.005 ccm .	4.6	1 : 100	++	+++	+++ ND.	ND.
id., 0.0005 ccm . . .	3.0	1 : 1000	+	++	+++	ND.

Analog wie bei den mit bakteriellen Antigenen erzeugten Präzipitaten konnte auch im vorerwähnten Falle in Folge der Koktion eine Abspaltung der Präzipitinogene von den Präzipitaten erreicht werden. Da jedoch die ungiftigen Eiweissubstanzen als Präzipitinogene äusserst koktolabil sind, so liessen sich dieselben nach der Koktion nur mehr auf präzipitometrischem Wege nachweisen, während die Schichtprobe versagte. In diesem Verhalten liegt, wie schon auseinandergesetzt, der wichtigste Unterschied zwischen bakteriellen (giftigen) und nicht bakteriellen (ungiftigen) Präzipitinogenen (vgl. S. 211 und 214).

Zusammenfassung der vorerwähnten Versuchsergebnisse.

1. Trotz $^1/_2$-stündiger Koktion bleibt die Eigenschaft des Rindereiweisses, Antisera auszulösen (also die immunogene Eigenschaft), erhalten. Dabei gehen die spezifischen Substanzen in Lösung, denn mit dem Filtrat gelingt es, Antisera mit strenger Artspezifizität zu gewinnen (Tab. 172 und 173).

2. Beim Gebrauch eines genuinen Eiweisses (des Rinderserums) als Antigens konnten wir alle Bindungsphasen bis zum Ende der IV. Phase leicht verfolgen (Tabelle 174), was bei Kulturfiltraten nicht möglich war (vgl. S. 120).

3. Die Tatsache, dass die Präzipitatmenge nach Erreichung jenes optimalen Bindungsverhältnisses, bei welchem die relativ grösste Präzipitatmenge durch die relativ kleinste Antiserummenge produziert wird, bei einer weiteren Zunahme der Antiserumdosis noch erhöht wird, also die IV. Phase des Bindungsmodus 2. Ordnung, hat sich auch hier wieder eindeutig feststellen lassen (Tabelle 175).

4. Das $^1/_2$ Stunde lang auf 55° C erhitzte Antirinderserum ist noch fähig, Präzipitat zu bilden. Dabei ist der ganze Verlauf der Bindungsphasen (1. Ordnung) ceteris paribus gegenüber unerhitztem Antiserum protrahiert. Es spricht dies für eine merkliche Abschwächung der präzipitatorischen Eigenschaft inaktivierten Antiserums (Tab. 177, vergl. auch Fig. 16, S. 166).

5. Bei der Vermischung von Präzipitat mit Antiserum findet, wie beim mit bakteriellen Antigenen erzeugten Präzipitat, eine Zunahme der Präzipitatmenge statt.

6. Durch die Einwirkung des Präzipitats wird die Wertigkeit der antigenen Substanzen herabgesetzt.

7. Ein Präzipitat bindet also sowohl Antikörper, als auch Antigen, wobei im allgemeinen seine Menge durch den ersteren Prozess grösser und durch den letzteren kleiner wird.

8. Durch die Koktion werden die Präzipitinogene auch beim Präzipitate, welches mit genuinen ungiftigen Eiweisskörpern erzeugt wurde, abgespalten, eine Tatsache, die jedoch schwer nachweisbar ist, weil Präzipitinogene nicht bakterieller Natur sehr koktolabil sind (Tab. 182).

Diskussion.

1. Die Begriffsbestimmung einiger termini technici.[1]

1. **Thermopräzipitine.** Darunter verstehen wir sämtliche Antikörper, welche trotz der Erhitzung die Präzipitat erzeugende Fähigkeit beibehalten (S. 174), während unter « Präzipitoiden » diejenigen Präzipitine verstanden werden, welche durch physikalisch-chemische Einflüsse das Vermögen der Präzipitatbildung eingebüsst haben (KRAUS u. PIRQUET u. a. m., vgl. S. 196 ff, sowie Fig. 29, S. 219).

2. **Immunogene.** Die Bezeichnung « Präzipitinogene » bezieht sich eigentlich auf die Eigenschaft der Eiweisskörper, in vivo Präzipitine auszulösen (OBERMAYER u. PICK 1903, siehe unten). Da wir jedoch der Ansicht sind, dass Agglutinogene, Lysinogene, Sensibilisinogene etc. ebenso gut wie die Präzipitinogene sensu strictissimo als Präzipitinogene funktionieren können (vgl. Fig. 40, S. 381), so bezeichnen wir alle diese Substanzen als **Immunogene.** Es gibt also überhaupt wohl keine Antigene resp. Antikörper, welche ganz ausschliesslich die Agglutination, Lysis, Präzipitation, Anaphylaxie etc. erzeugen (vgl. S. 209). Soll bei einer antigenen Substanz bloss die Präzipitin auslösende Fähigkeit zum Ausdruck gebracht werden, so bezeichnen wir dieselbe als **Präzipitoimmunogen,** wobei die Eigenschaft, in vitro Präzipitat zu erzeugen, nicht in Betracht gezogen wird.

3. **Ultrapräzipitatorische Bindung.** Wir haben zur Genüge nachgewiesen, dass sich Präzipitinogene und Präzipitine auch ohne Präzipitatbildung verbinden (vgl. S. 134, 146, 259, 392, 393 etc.), ein Vorgang, der bisher als « Bindung ausserhalb der 4 Bindungsphasen » bezeichnet wurde und der auch durch den Ausdruck « ultrapräzipitatorische Bindung » gekennzeichnet werden kann (vgl. Fig. 9 A und B, S. 117/118, S. 135, Fig. 31, S. 264 etc.).

---

[1] Die Begriffe der spezifischen Affinität (Attraktionskraft), Wertigkeit, Avidität etc. wurden auf S. 140—142 umschrieben, die Gründe für die Ausschaltung der Begriffe der « *Verankerung* » resp. « *Verstopfung* » auf S. 260 ff. angeführt.

4. **Koktoimmunogene.** Darunter verstehen wir gekochte Agglutinogene, Lysinogene, Toxine, Sensibilisinogene, Präzipitinogene sensu strictissimo etc. (vgl. S. 201—215). Wenn bei einer gekochten immunogenen Substanz ausschliesslich die Präzipitin auslösende Eigenschaft hervorgehoben werden soll, so geschieht das durch die Bezeichnung **Koktopräzipitoimmunogen.**

NB. Wenn z. B. SCHATTENFROH (1901) bei normalem Menschenharne durch Erhitzen auf 100° C während 5 Minuten seine Hämolysin auslösende Fähigkeit vernichtet hat (l. c. S. 1239), so zeigt dies, dass hier das Koktolysinogen, eines der Koktoimmunogene, nicht bestehen konnte.

5. **Präzipitinogene und Präzipitogene.** OBERMAYER u. PICK (1902, l. c. S. 277) verstanden ursprünglich unter dem Begriff « Präzipitinogene » eine « *immunisierende Substanz* », welche in vivo Präzipitin erzeugt. Die diesbezügliche Definition von KRAUS (1913, l. c. S. 736) lautet aber folgendermassen: « *Unter präzipitinogener Substanz hat man Antigene bakteriellen, tierischen und pflanzlichen Ursprungs zu verstehen, welche im tierischen Organismus die Produktion von spezifischen Antikörpern (Präzipitin) auslösen, mit welchen das Präzipitinogen spezifische Präzipitate zu bilden vermag.* »[1]

Von KRAUS sind also in der Bezeichnung « Präzipitinogen » zwei Begriffe vereinigt worden: 1. die Fähigkeit der Präzipitinauslösung in vivo und 2. diejenige der Präzipitatbildung in vitro (vgl. auch KRAUS 1904, l. c. S. 594).

Es stellte sich jedoch heraus, dass diese zwei Eigenschaften nicht immer identifiziert werden können, indem nämlich gekochte ungiftige Eiweisskörper imstande sind, in vivo Präzipitine auszulösen, während bei ihnen die Fähigkeit der Präzipitatbildung in vitro stark herabgesetzt oder ganz verloren gegangen ist.

Das Vermögen der Antikörpererzeugung zeigt ein sehr koktostabiles Verhalten, wogegen die antigene Fähigkeit der Präzipitatbildung in vitro bei ungiftigen Eiweisskörpern sehr koktolabil ist (vgl. die Fussnote auf S. 210, sowie S. 320). Es dürfen also diese zwei Eigenschaften nicht dem Begriff « Präzipitinogen » subsumiert werden, sondern es ist jede in besonderer Weise zu bezeichnen.

---

[1] In der Arbeit von KRAUS u. PIRQUET im Jahr 1902 über « *Spezifische Niederschläge* » haben sich die Autoren noch nicht der Bezeichnung « *Präzipitinogen* » bedient, sondern an deren Stelle den Ausdruck « *die präzitierbare Substanz* » gebraucht (l. c. S. 70).

Für die erstere schlagen wir, wie oben erwähnt, den Ausdruck Immunogen (Präzipitoimmunogen resp. Koktopräzipitoimmunogen) vor, für die letztere möchten wir die Bezeichnung «**Präzipitogen**» reservieren. Unter **Präzipitogenen** verstehen wir also diejenigen Substanzen, welche die Eigenschaft besitzen, in vitro mit homologem Antikörper Präzipitat zu erzeugen, ohne dass dabei die Identität der Präzipitin auslösenden Qualität mit der Präzipitat erzeugenden präjudiziert wird.

Ein Antigen, welches die Eigenschaft eines Immunogens mit derjenigen eines Präzipitogens in sich vereinigt, bezeichnen wir in herkömmlicher Weise als **Präzipitinogen** (vgl. S. 2).

Wie schon früher auseinandergesetzt wurde (vgl. das Wesen des Präzipitats und der Präzipitation, S. 79—84, sowie S. 129—137), vertreten wir den Standpunkt, dass bei der Präzipitatbildung weder der präzipitogenen Substanz noch dem Präzipitin ein ausschliesslich aktives oder passives Verhalten zukommt, sondern dass es sich dabei lediglich um eine gegenseitige Konzentrierung und Fixierung beider Reaktionssubstanzen handelt, wobei allerdings das Sinnfälligwerden des Präzipitats in besonderem Masse durch den Antikörper bedingt wird. Die Ausdrücke «*präzipitierbare*» oder »*präzipitierende*» Substanz (vgl. KRAUS 1904, l. c. S. 594) für das Präzipitinogen resp. Präzipitin müssen wir also als zu einseitig ablehnen.

R. DŒRR u. R. PICK (1914, l. c. S. 478) wiesen nach, dass normaler Menschenharn durch die Siedehitze die Fähigkeit, in vitro Präzipitat zu bilden, verliert und bezeichneten den Vorgang als «*Zerstörung der Harnpräzipitinogene.*» Unter Berücksichtigung der Verschiedenheit von immunogener und präzipitatbildender Eigenschaft eines Antigens erscheint uns angezeigt, weiter zu untersuchen, ob dabei auch die Präzipitin herbeiführende (also immunogene) Eigenschaft verloren gegangen sei.

Wenn eine Substanz einerseits koktoimmunogen, andererseits koktopräzipitogen fungiert, dann handelt es sich gewöhnlich um eine Substanz bakteriellen resp. mikrobiotischen Ursprungs, während bei den Koktoimmunogenen nicht bakterieller Herkunft die koktopräzipitogene Qualität kaum nachzuweisen ist, vorausgesetzt, dass dabei nicht die Zustandsspezifizität des Antikörpers aufgetreten ist.

6. **Antigene.** Darunter verstehen wir sowohl die immunogenen Substanzen als auch die Antagonisten der Antikörper, deren Qualität sich in der sowohl in vivo als auch in vitro nachweisbaren spezifischen Bindungsfähigkeit mit den letzteren dokumentiert, wodurch verschiedene serologische Erscheinungen, wie Ag-

glutination, Lysis, Präzipitation, Anaphylaxie etc. an den Tag treten. Es ist dabei zu bemerken, dass das Auftreten der strengen Spezifizität, das in der Gruppenreaktion zum Ausdruck kommt, ein wichtiges Argument für den serologischen Charakter dieses Bindungsprozesses darstellt (vgl. S. 141, sowie S. 271 ff.).

7. **Antikörper.** Darunter verstehen wir im allgemeinen diejenigen Substanzen der Gewebssäfte, welche sich mit fremden Eiweisskörpern serologisch verbinden. Der Begriff der Fremdheit wurde bereits umschrieben (S. 345). **Die Antikörper im weiteren Sinne des Wortes** sind, wie sich EHRLICH vorstellt, a priori im normalen Organismus enthalten (vgl. S. 68, 121 und 259). Es sind das jedoch keine Antikörper sui generis.

8. **Spezifische Antikörper** (gewöhnlich schlechthin als **Antikörper** bezeichnet). Darunter verstehen wir diejenigen Antikörper, welche infolge der intrazellulären Verdauung fremder Eiweisskörper durch die lymphatischen Zellen sich im Serum ansammeln (S. 345, sowie Fig. 39, S. 369). Sie sind imstande, sich mit den homologen antigenen Substanzen spezifisch zu verbinden und zwar vor allem im Sinne der strengen Artspezifizität (S. 140—141). Der Begriff der **Antiseren** wurde bereits oben festgelegt (S. 331).

NB. Für die Erkennung echter serologischer Vorgänge gegenüber den *pseudoantitoxischen* Erscheinungen (vgl. S. 121) ist die Feststellung weiterer Kriterien der spezifischen Antikörper von grosser Wichtigkeit. Als solches kommt ausser der strengen Artspezifizität (Gruppenreaktion) besonders die Tatsache in Betracht, dass die Phagozytose der antigenen Substanzen in Gegenwart der homologen Antikörper gesteigert wird. So dokumentiert sich z. B. die Agglutination der Erythrozyten durch Abrin ausser der Unabhängigkeit von der Artspezifizität auch darin als eine pseudoantitoxische Erscheinung, dass die Phagozytose der Erythrozyten durch diesen Körper nicht spezifisch gesteigert wird.

Ein anderes Kriterium für die Erkennung echter Antikörper- und Antigenqualität ist das Gesetz der Bindungsverhältnisse der beiden Reaktionssubstanzen (vgl. S. 100—120, 159—182 u. a.).

Durch solche Argumente dürften verschiedene eigentümliche Niederschlagsbildungen, wie diejenigen von PORGES (1908) bei Vermischung von Seren syphilitischer Patienten mit wässeriger Lecithinsuspension oder diejenigen von RODET (1903) beim Zusammenbringen des normalen Kaninchenserums mit dem Kulturfiltrate von EBERTH'schen Bazillen etc. (vgl. noch S. 121) von der immunisatorischen (spezifischen) Präzipitation zu unterscheiden sein. Dabei ist auch die **Autopräzipitation** (MERKFL 1908, LETULLE u. LAGANE 1909 etc.), sowie die « *Salzausfällung* » (MERKEL 1908) zu berücksichtigen.

2. Ueber die Artspezifizität und Zustandsspezifizität.

OBERMAYER u. PICK (1903) machten einen Unterschied zwischen **Artspezifizität** und **Zustandsspezifizität.** Doch gelang es den Autoren nicht, die dabei vermuteten Immunkörper (Präzipitine) im Serum getrennt zum Nachweis zu bringen, ebensowenig wie die angenommenen zwei Antigene in vitro unabhängig von einander abgesättigt werden konnten.

«*Durch Absättigung*», schreiben die Autoren, «*konnte dagegen gezeigt werden, dass die präzipitinogenen Substanzen von einander abhängig sind, so dass die präzipitinogene Substanz der einen Zustandsphase in die der anderen übergeht.*» Artspezifizität und Zustandsspezifizität sind nicht qualitativ, sondern nur quantitativ zu unterscheiden (vgl. S. 210, 372, sowie Tab. 171, S. 384).

Ueber das Zustandekommen der Präzipitine schrieb PICK (1903) folgendes: «*Stellt man durch subkutane Injektion eines durch einige Zeit gekochten, nicht koagulierten Rinderserum in gleicher Weise, wie früher, ein Immunserum her, so unterscheidet sich dieses von dem oben besprochenen — Normalimmunserum — vor allem dadurch, dass es, in der ersten Zeit der Immunisierungsperiode entnommen, vorwiegend auf das gekochte Serum, dann in geringerem Masse auf Rindersera, die bei 60—80° verschieden lang erhitzt worden waren, reagiert, aber gar nicht auf ein genuines, unverändertes Rinderserum. Erst im Verlaufe einer längeren Immunisierung wird auch für dieses das Immunserum empfindlich.*» Dies sagt uns, dass die **Zustandsspezifizität** in erster Linie (zeitlich früher) auftritt als die **Artspezifizität.**

Auch PALTAUF (1903) und LŒFFLER (1904) sprachen sich im gleichen Sinne aus. LŒFFLER teilte z. B. folgendes mit: «*Die Vorbehandlung von Kaninchen mit diesem Autoklaven-Eiweiss (150°) ergab ein Serum, welches in der Autoklaven-Eiweisslösung einen Niederschlag gab, nicht aber in Lösungen von unerhitztem und von trocken auf 150° erhitztem Eiweiss*».

Ein total anderes Ergebnis zeitigten jedoch unsere Untersuchungen. Wir haben an einer Reihe von Beispielen gezeigt, dass einerseits bei Verwendung von Nativantiseren die Koktopräzipitinogene bakteriellen Ursprungs gegenüber den Nativpräzipitinogenen eine intensivere Reaktion ergeben und dass andererseits die durch ausgekochte Bakterienleiber erzeugten Antiseren viel stärker auf native Bakterien wirken als auf das Ausgangs-

material (die ausgekochten Bakterien). Es sei hierbei besonders auf die in den Tabellen 155, 156 und 157 (S. 361—363), sowie 167—169 (S. 371—372) zusammengestellten Resultate verwiesen. Auch konnten wir in den obigen Untersuchungen (Tabellen 170 und 171) feststellen, dass frisches Rinderserum als Antigen unvergleichlich viel intensiver als das gekochte reagiert, obgleich das Antiserum von einem Kaninchen stammte, welches durch das Dekokt verdünnten Rinderblutes und nur während kurzer Zeit (vgl. die Protokolle, S. 361 und 383) vorbehandelt wurde. Bei unseren Tieren war die Zustandsspezifizität im Sinne von OBERMAYER u. PICK noch nicht aufgetreten, während die Artspezifizität (die Präzipitation mit nativen Präzipitinogenen) bereits eine beträchtliche Stärke erreicht hatte.

Es ist daher mehr als wahrscheinlich, *dass die Artspezifizität selbst bei der Vorbehandlung der Tiere mittels gekochter Antigene zuallererst auftritt, während die Zustandsspezifizität erst später nach einer forcierten Immunisierung event. zum Vorschein gebracht werden kann.* Die Antikörpernatur wird also a priori durch die Artspezifizität charakterisiert (S. 137—139). **Keine Antikörper ohne Artspezifizität!** Wir verweisen in dieser Hinsicht auch auf die Mitteilungen über die erhitzten resp. gekochten Antigene mit ihrem Vermögen, in erster Linie artspezifische und nicht zustandsspezifische Antikörper auszulösen (S. 201—215).

Bei den Untersuchungen von OBERMAYER u. PICK ist die Immunisation wahrscheinlich zu weit fortgeschritten gewesen, als dass die Artspezifizität allein hätte nachgewiesen werden können. Ausserdem müssen bei derartigen Untersuchungen die Bindungsphasen der Präzipitation berücksichtigt werden; denn zu starke Dosen nativen Rinderserums als Antigen hemmen ja (infolge der ultrapräzipitatorischen Bindung) die Präzipitation viel leichter, als das erhitzte Rinderserum, sodass dadurch die schärfere Artspezifizität übersehen und bloss die schwächere, sekundär entstandene Spezifizität (Zustandsspezifizität) beobachtet werden kann. Im folgenden Abschnitte (Absch. XIII) wird gezeigt, dass die Zustandsspezifizität erst durch eine forcierte Immunisierung herbeigeführt werden kann.

NB. Die Artspezifizität ist bekanntlich so exakt, dass verschiedene Eiweissarten (Albumine, Globuline etc.) von einem Tiere eine gemeinschaftliche

Reaktion (Präzipitation, Anaphylaxie etc.) aufweisen und sich darum nicht von einander unterscheiden lassen (CAMUS, ROSTOSKI, PICK u. UMBER, YAMANOUCHI, etc., vgl. auch S. 272). Auch die Versuche einiger Autoren, die antigenen Substanzen ihrer Artspezifizität zu berauben und ihnen statt dessen einen anderen Spezifizitätscharakter aufzuprägen, sind bisher nicht mit Sicherheit gelungen (z. B. PICK u. YAMANOUCHI 1909, H. FREUND 1909, BUSSON 1911, LANDSTEINERR u. PRAŠEK 1913, LANDSTEINER u. JABLONS 1914 etc.).

Die gekochten antigenen Substanzen können somit in Bezug auf die Art- und Zustandsspezifizität folgendermassen gekennzeichnet werden:

1. Gekochte bakterielle Substanzen wirken sowohl koktopräzipitogen (in vitro), als auch koktoimmunogen (in vivo), ohne dass dabei die Zustandsspezifizität in Betracht kommt.

2. Dagegen funktionieren gekochte ungiftige Eiweisskörper nicht bakterieller Natur bei vollkommener Erhaltung der Artspezifizität fast ausschliesslich als Koktoimmunogene (in vivo). Die mit diesen ausgelösten Immunkörper sind artspezifisch, jedoch nicht immer zustandsspezifisch. (Wenn bei den Antiseren die Zustandspezifizität fehlt, dann wirken gekochte ungiftige Eiweisskörper nicht bakterieller Natur kaum als Koktopräzipitogene).

3. Die Antikörperqualität wird vor allem durch die Artspezifizität determiniert, auf deren Basis erst die Zustandsspezifizität, Organspezifizität und andere sekundäre Spezifizitätsarten in die Erscheinung zu treten vermögen.

3. Ueber die Spezialisierung antigener Substanzen mittels der Siedehitze. — Ueber die Spezifizität der Antigene ohne Eiweissartspezifizität. — Heterogenetische Antikörper. — Antikörper ohne Eiweisscharakter.

Wir haben bereits nachgewiesen, dass präzipitinogene Flüssigkeiten bakteriellen Ursprungs durch die Siedehitze spezialisiert werden, indem einerseits die Möglichkeit der Entstehung unspezifischer Niederschläge bei der Präzipitation auf ein Minimum reduziert wird und andererseits etwa vorhandene, antipräzipitatorisch wirkende Momente ausgeschaltet werden (vgl. S. 258—259).

Was die präzipitogene Eigenschaft genuiner, nicht bakterieller Eiweisskörper anbetrifft, so wird sie, wie oben gezeigt, durch die Siedehitze ziemlich stark geschädigt, weshalb eine Differenzierung resp. Isolierung der Präzipitinogene nicht bakterieller Natur auf diesem Wege unmöglich ist. Trotzdem sind gekochte un-

giftige Eiweisskörper, ebenso wie bakterielle Koktoimmunogene, zum Zwecke der Auslösung streng artspezifischer Antikörper geeignet, wie es z. B. durch unsere Antirinder-Kaninchensera, welche mittels des Rinderblutdekoktes ausgelöst worden waren, demonstriert wird (Tabellen 172 u. 173. S. 386).

Diese Tatsache steht mit den Befunden von BESREDKA, GAY u. ADLER, KRAUS u. VOLK über die Thermostabilität der Sensibilisinogene und die Thermolabilität der Antisensibilisine, sowie mit der Ansicht von BANG u. FORSSMAN, wonach die bindenden und immunisierenden Eigenschaften[1] nicht identifiziert werden können, in vollkommener Uebereinstimmung (vgl. S. 210—212).

FORNET u. MÜLLER (1910) erzeugten ein Antipferde-Kaninchenserum durch Injektion von 15 Minuten lang auf 65° C erhitztem Pferdefleischpressaft und konstatierten mittels der Ringprobe, dass das Antiserum ausser auf Pferdeserum auch noch auf Schweineserum (in der Verdünnung 1:100) reagierte, während Rinderserum damit gar keine Präzipitation ergab (l. c. S. 232). Dieses Resultat müsste nun dahin gedeutet werden, die Verwandschaft zwischen Pferd und Schwein sei grösser als diejenige zwischen dem ersteren und dem Rind, was nichts anderes besagt, als dass das hier in Betracht kommende Antiserum keine strenge Artspezifizität besitzt. Zu diesem Befunde äusserten sich die Autoren in Anlehnung an die Auffassung von OBERMAYER u. PICK über die Zustandsspezifizität folgendermassen: «*Auch wir stellten fest, dass durch höhere thermische Einflüsse die originäre oder Art-Spezifizität des Serums in die Konstitutions- oder Zustandsspezifizität übergeführt wird. Durch die Zustandsspezifizität wird die strenge Artspezifizität dergestalt beeinträchtigt, dass Hitzesera nicht mehr streng spezifisch reagieren, indem sie auch heterologe Eiweisslösungen allerdings nur in stärkeren Konzentrationen ausfällen*» (l. c. S. 232). Gemäss unseren vorerwähnten Befunden über die Antikörpergewinnung mittels gekochter Materialien sowohl bakteriellen als auch nicht bakteriellen Ursprungs dürfte die Ansicht, dass die Erhitzung der antigenen Substanzen auf 65° C die Artspezifizität derselben beeinträchtigt hätte, nicht als zutreffend angesehen werden.

---

[1] Die beiden Forscher gingen dabei nicht so weit, daraus einen Schluss bezüglich der Unität oder Dualität der präzipitinogenen Substanzen zu ziehen, wie ORUDSCHIEW (1913) meint, sondern sie stellten lediglich die Verschiedenheit der präzipitogenen (also bindenden) und immunogenen Eigenschaften, die in der Seitenkettentheorie identifiziert werden, fest.

KOWARSKI (1901) erhitzte ein Weizenmehlextrakt auf dem Wasserbade bis zum Gerinnen des aufgelösten Albumins, um die präzipitinogenen Substanzen von den Eiweisskörpern zu befreien, welch' letzteren nach der damals herrschenden Ansicht überhaupt keine antigenen Eigenschaften zukommen sollten. Das damit gewonnene Antiweizen-Kaninchenserum reagierte jedoch auch mit den Extrakten von Roggen, Gerste, Hafer und sogar von Erbsen;[1] es liess also eine auf Spezifizität basierende Gruppenreaktion vermissen.

FORNET u. MÜLLER und KOWARSKI haben jedoch nicht mit Koktoimmunogenen gearbeitet. Es wäre also auch in diesen Fällen von Interesse, zu prüfen, ob nicht durch Verwendung von Koktoimmunogenen Antiseren gewonnen werden könnten, deren Spezifizität sich gegenüber derjenigen von mit Nativimmunogenen gewonnenen Antiseren durch grössere Exaktheit auszeichnete.

SACHS u. NATHAN (1911) bemerkten gelegentlich ihrer Untersuchungen über die heterogenetische Hämolysinbildung folgendes: «*Man darf daher den Schlussfolgerungen von DŒRR u. PICK durchaus zustimmen, dass die gekochten Hammelerythrozyten nur noch diejenigen Rezeptoren enthalten, welche das Hammelblut mit den Organen anderer Tierarten gemeinsam hat, während die für Hammelblut artspezifischen Rezeptoren durch Eiweiss koagulierende Einflüsse ihrer Funktion beraubt werden*» (l. c. S. 237). Die Autoren meinen also, dass Hammelerythrozyten durch das Kochen während $^1/_4$ Stunde ihre Artspezifizität verlieren, aber die heterologe Antigenqualität beibehalten.[2]

Nach unseren oben erwähnten Versuchsergebnissen ist dies jedoch gar nicht der Fall. Sowohl bakterielle Substanzen als auch nicht bakterielle ungiftige Eiweisskörper behalten auch unter dem Einfluss der Siedehitze ihre Artspezifizität bei, was auch durch die Untersuchungen

---

[1] WILENKO hält die Niederschlagsbildung pflanzlicher Eiweisslösungen mit tierischen (im vorliegenden Falle mit dem Antiweizen-Kaninchenserum) für eine allgemeine biologische Reaktion (vgl. S. 139).

[2] Es handelt sich hier um eine von der Eiweissartspezifizität unabhängige lysinogene Substanz, die auch in den Organen von Pferd, Meerschweinchen, Hund, Katze, Huhn und Schildkröte vorkommen soll (DŒRR u. PICK 1913, l. c.).

früherer Autoren zur Genüge nachgewiesen worden ist (vgl. S. 201—215).

Es wäre also interessant, die von vielen Autoren, wie WILENKO, WENDELSTADT u. FELLMER, THÖNI u. THAYSEN, FELLMER, BONOME etc., untersuchten Gruppenreaktionen noch mittels der Antiseren, welche durch Koktoimmunogene auszulösen sind, zu kontrollieren.

KUDICKE u. SACHS (1913) machen folgende Angabe: «*Im Gegensatz zu den durch Immunisieren mit roher Milch gewonnenen Laktosera wirken die Antisera der ½ Stunde lang gekochten Milch nur auf Milch, nicht auf Blutserum*». Darin erblickten die Autoren eine «*biologische Isolierung des Kaseins durch den Kochprozess.*» Da sie sich zum Nachweis der Antigen-Antikörperbindung lediglich der Komplementablenkungsmethode bedienten, sind ihre Befunde mit Vorsicht zu bewerten, indem diese Methode, wie auch die anaphylaktische Reaktion, kein zuverlässiges Diagnostikum darstellt (siehe unten).

UHLENHUTH berichtete, dass ein Antirinderlinseneiweiss-Kaninchenserum nicht nur mit den Linsenlösungen vom Rind, sondern auch mit denjenigen von Mensch, Pferd, Hammel, Schwein, Reh, Meerschweinchen, Maus, Ratte, Igel, ja sogar von Kaninchen eine Präzipitation und zwar von gleicher Intensität ergeben hätte (UHLENHUTH u. WEIDANZ, l. c. S. 13). CENTANNI teilte, wie bereits erwähnt, einen analogen Befund mit, nämlich, dass das Serum eines an Leberdistomatosis leidenden Schafes mit den Leberextrakten von Tieren verschiedener Spezies Niederschläge ergeben hätte (vgl. S. 343—344). Andererseits konstatierte GOTHE (1915) bei Hühnereiern, dass das Antieiklar-Kaninchenserum nur auf Eiklar, das Antieigelb-Kaninchenserum nur auf Eigelb[1] präzipitatorisch reagierte.

In Uebereinstimmung mit diesen Feststellungen äusserten sich R. DŒRR u. R. PICK (1914) folgendermassen: «*Da nach unseren früheren Experimenten ein mit Pferdeharn gewonnenes Serum auch Hundeharn ausflockt, so zeigt es sich klar, dass dem Präzipitinogen normaler Harne die Artspezifizität mangelt, und dass hier ein Spezialfall jener Strukturspezifizität vorliegt, wie sie*

[1] Für die Lösung der hier in Rede stehenden Frage wäre die Prüfung von Interesse, ob die Präzipitation ebenfalls bei Verwendung von Eiklar resp. Eigelb anderer, nicht mit Hühnern verwandter Tiere nachzuweisen sei.

die Kristalllinse des Auges und die ektodermalen Horngebilde aufweisen... Im allgemeinen ähneln die normalen Präzipitinogene des Harnes sehr den von E. P. PICK u. v. KNAFFL-LENZ, sowie von L. HERRMANN u. A. CHAIN studierten Plasteinen. Auch die Plasteine sind nicht artspezifisch; ein mit Hundeplastein dargestelltes Immunserum präzipitiert nicht nur Lösungen von Hundeplastein, sondern auch von Rinder- und Kaninchenplastein. Die Plasteinimmunsera reagieren ferner nicht mit dem Serum der Tierart, aus deren Eiweisstoffen das zur Immunisierung benutzte Plastein gewonnen wurde, was der Unwirksamkeit eines Menschenharn-Antiserums auf menschliches Bluteiweiss entspricht[1] (l. c. S. 477/478).

Angesichts solcher Feststellungen erhebt sich also die Frage: **Gibt es eine von der Artspezifizität völlig unabhängige Organ- resp. Eiweisspezifizität im Sinne der Immunität?** UHLENHUTH u. CENTANNI sind darauf nicht eingegangen, auch GOTHE spricht sich darüber nicht aus. Gemäss unserer Ansicht, dass es keine immunisatorische Spezifizität ohne Artspezifizität gibt (vgl. S. 141, sowie S. 271), ist diese Frage wohl im allgemeinen zu verneinen.

Für die richtige Beurteilung der angeführten paradoxen Befunde halten wir es nämlich für notwendig, noch weiter zu untersuchen, ob nicht die immunogenen Stoffe durch die Koktion insofern spezialisiert würden, dass dann das Zustandekommen der zur Zeit einzig festgestellten charakteristischen Organ- resp. Eiweisspezifizität (scheinbar ohne Artspezifizität) eben doch als durch eine primär bestehende Artspezifizität bedingt zu bewerten wäre. Auch könnten solche Befunde wohl in der Weise geklärt werden, dass untersucht würde, ob nicht z. B. das Antimenschenlinseneiweiss-Kaninchenserum durch Zusatz von Menschenserum im Ueberschuss infolge der spezifischen ultrapräzipitatorischen Bindung seine Fähigkeit, auf Menschenlinseneiweiss präzipitatorisch zu reagieren, einbüssen würde. Von Interesse wäre noch die weitere Prüfung, ob eine derartige Mischung von Antimenschenlinseneiweiss-Kaninchenserum und Menschenserum noch imstande wäre, mit Linseneiweisslösungen anderer Tiere spezifische Präzipitate zu erzeugen oder nicht. Es ist darauf hinzuweisen, dass bei einer derartigen Untersuchung nur die Resultate der exakten Präzipitometrie, die unter der Berücksichtigung der Bindungsverhältnisse ausgeführt werden, zu verwerten sind. (Hierzu vergleiche noch die Argumente echter Antigen-Antikörperbindungen, S. 398).

[1] Andererseits stellen die Untersuchungsergebnisse betreffend das Verhalten der Antigene im Harn von SCHATTENFROH (1901) bezüglich der Hämolysinogene, von LANDSTEINER u. v. EISLER (1903), FRIEDENTHAL (zit. nach DŒRR u. PICK 1914, S. 465) bezüglich der Präzipit(in)ogene und Präzipitoimmunogene, von UHLENHUTH u. HÆNDEL (1910) und RHEIN (1913) bezüglich der Anaphylaktogene Argumente dar, die gegen das Bestehen heterogenetischer Antikörper und für die Artspezifizität der antigenen Eiweisskörper sprechen.

Eine Reihe von Autoren berichtet über die Gewinnung von gegen Hammelerythrozyten gerichteten Ambozeptoren durch Vorbehandlung der Versuchstiere mittels Organemulsionen oder des Blutes verschiedener, im zoologischen System vom Hammel weit entfernter Tiere, wie z. B. von Meerschweinchen, Hühnern, Schildkröten (vgl. die Fussnote auf S. 403), Fischen (Kiemen) u. a. m. (FORSSMAN, AMAKO, ORUDSCHIEW, DŒRR u. PICK, ROSENTHAL, SACHS u. NATHAN, FRIEDBERGER u. SCHIFF, WEIL, TSUNEOKA etc.). ROTHACKER (1913) soll sogar durch Vorbehandlung von Kaninchen mittels einer Mischung von Bact. paratyphi B und Gärtneri einen spezifisch gegen Hammelblut gerichteten Ambozeptor gewonnen haben. Ebenso merkwürdig sind die Angaben von FUKUHARA u. ANDO (1914), wonach durch Vorbehandlung von Kaninchen mittels Meerschweinchenleber ein Serum gewonnen worden sei, welches Bact. typhi, paratyphi B und einige andere Bakterienarten bis zur Verdünnung 1 : 200 resp. 1 : 600 bis 800 agglutinierte, jedoch Bact. paratyphi A nicht, während der Agglutinationstiter für Bact. coli im Gegenteil verringert worden sei (l. c. S. 633). AMAKO (1914) soll mittels Schildkrötenorganen nicht nur Hämolysine, sondern auch bei Hammel und Ziege Anaphylaxie auslösende Antikörper gewonnen haben. Die oben genannten Autoren stimmen darin überein, dass sich solche heterogenetische Antikörper «*streng spezifisch*» verhalten und darum keine richtige Gruppenreaktion gezeigt hätten (vgl. S. 271—273).

Die oben angeführten Tatsachen sind zwar mittels der zur Gewinnung der Immunkörper oder Antikörper angewendeten Verfahren ermittelt worden, es fragt sich jedoch, ob man solche Befunde als immunisatorische Erscheinungen auffassen darf, d. h. mit anderen Worten, ob es sich hier um eine von der Artspezifizität der antigenen Substanzen unabhängige Antikörperbildung handelt (vgl. die Definition der Antikörper, S. 398).

Für die Abklärung dieser Frage sind noch viel genauere quantitative Untersuchungen notwendig. Es sollte des Weiteren geprüft werden, ob nicht auch organische und anorganische Chemikalien, besonders die in mancher Hinsicht dem Eiweisskörpern ähnlichen «*vitalen*» Farbstoffe, denen die (serologische) Artspezifizität völlig fehlt, imstande wären, eine Bildung von Antikörpern, welche also von der Artspezifizität der Antigene unabhängig sind, zu verursachen. Es ist dabei der Unterschied

wohl zu berücksichtigen, welcher zwischen der Neubildung spezifischer Antikörper einerseits und der Verstärkung der dem Serum a priori eigenen Schutzwirkung gegen Noxen aller Art andererseits (also der Antikörper im weiteren Sinne des Wortes, S. 68, 121, 259 u. 398) besteht, welche letztere auch ohne eigentliche immunisatorische Prozesse bei fieberhaften Erkrankungen, Behandlung mittels verschiedener Chemikalien usw. bis zu einem gewissen Grade sich geltend zu machen scheint.

Hier sei auch noch an jene merkwürdigen Angaben von RÖMER u. MUCH (1906), MUCH (1907), SOHMA (1909), RÖMER u. SAMES (1910) etc. erinnert, wonach dem Organismus die Fähigkeit zukommen soll, z. B. von einem Antitetanustoxin-Pferdeserum das Antitoxin abzusprengen.[1] MUCH kennzeichnete den Vorgang folgendermassen: «*Es findet eine Umwandlung von Pferdeantitoxin in Menschenantitoxin (und dann in Kaninchenantitoxin) statt*» (vgl. S. 99).

Solche Mitteilungen, die scheinbar für das Vorhandensein der Antigene oder Antikörper ohne Eiweisscharakter sprechen, wonach also die serologischenReaktionssubstanzen von Eiweisskörpern ganz unabhängig sein müssten, sind unserer Ansicht nach wohl der Ungenauigkeit der Untersuchungsmethoden zuzuschreiben.

4. Über die Affinität der Antikörper. — Weiteres über den Wirkungsmechanismus der Antiseren.

Die im ersten Teile dieser Arbeit mitgeteilten Untersuchungsergebnisse über das Wesen des Präzipitats und über die Bindungsverhältnisse (resp. Bindungstypen) zwischen Antikörper und Antigen bezüglich der bakteriellen Substanzen wurden durch die vorerwähnten Versuche mit ungiftigem, nicht bakteriellem Antigen (Rinderserum) bestätigt und ergänzt (S. 387—393). Wir sind dabei zur Feststellung der folgenden Fundamentaltatsachen gelangt:

1. Die Antigen-Antikörperverbindung (das Präzipitat) ist imstande, serologisch amphoter zu funktionieren, d. h. mit anderen

[1] SALGE (1904) konnte die Angabe von RÖMER nicht bestätigen. SOHMA hat das Parallelgehen des Antitoxin- und Pferdeeiweiss-Gehaltes in der Milch der mit Antitetanustoxin-Pferdeserum vorbehandelten Versuchstiere ziemlich eindeutig nachgewiesen, obgleich er diesen Befund in seiner Schlussfolgerung wenig berücksichtigte.

Worten, sie reagiert einerseits auf den Antikörper, andererseits auf das Antigen; sie ist nicht immer neutral.

2. Durch Zusatz steigender Dosen von homologem Antikörper zum Antigen wird immer mehr Präzipitat gebildet, d. h. es entstehen dabei immer mehr sichtbare Verbindungen. Die Antigen-Antikörperverbindung wird also durch den Antikörper nicht dissoziiert.

3. Durch Zusatz steigender Dosen von homologem Antigen zum Antikörper wird über eine bestimmte Grenze hinaus immer weniger Präzipitat gebildet, d. h. es resultieren dann immer mehr ultrapräzipitatorische Verbindungen; es verschwindet somit schliesslich das serologische Phänomen (die Präzipitation).[1] Das Antigen besitzt also die Fähigkeit, die Antigen-Antikörperverbindung zu dissoziieren.

Auf Grund dieser fundamentalen Befunde können wir etwas näher auf die Natur der Antikörper eintreten, indem wir die Annahme der Seitenkettentheorie im Lichte der vorerwähnten Tatsachen betrachten.

Bekanntlich hat EHRLICH in Anlehnung an die Befunde von WASSERMANN u. TAKAKI (vgl. S. 146) in Bezug auf die Tetanustoxin neutralisierende Fähigkeit von Hirnsubstanz angenommen, dass Antikörper nichts anderes als die «*abgestossenen, giftbindenden Rezeptoren*» seien, d. h. mit anderen Worten, dass z. B. die tetanusgiftbindenden Substanzen der Nervenzellen und das Antitetanustoxin im Serum identisch seien.

Zur weiteren experimentellen Begründung dieser Annahme hat K. TAKAKI (1908) Tetanusheilserum chemisch untersucht, um

[1] Zu dieser Kategorie der Bindung gehören alle jene Fälle, in welchen die Agglutination, Lysis, Komplementablenkung etc. durch Ueberschuss an antigenen Substanzen aufgehoben werden (LANDSTEINER-STURLI etc., S. 153 und FLEISCHMANN, MICHAELIS etc., S. 264; vgl. noch S. 220). Dabei handelt es sich um die «ultraaglutinatorischen», «ultralytischen» etc. Bindungen. Auf analoge Weise können die toxischen Erscheinungen durch Ueberschuss der wirksamen Substanzen der zu vergiftenden Zellen rückgängig gemacht oder verhütet werden. So wird z. B. die durch Abrin hervorgerufene Agglutination der Erythrozyten, die als eine Intoxikationserscheinung angesehen wird, durch Ueberschuss an gelösten Erythrozytensubstanzen aufgehoben werden, ebenso wie durch Zusatz von Antiabrinserum. In Analogie mit den oben erwähnten Erscheinungen handelt es sich dabei um die «ultratoxischen» Bindungen; denn die Toxindosis ist gegenüber der Menge der Erythrozytensubstanzen für eine Giftwirkung zu gering.

zu eruieren, ob in demselben auch die bei der Bindung des Tetanustoxins wirksamen Gehirnsubstanzen (Cerebroside) anzutreffen wären. Die Untersuchungsergebnisse fielen negativ aus, obgleich er darin einen erhöhten Lipoidgehalt feststellen konnte. Der Forscher äusserte sich darüber folgendermassen: «*Die Vermutung jedoch, dass dieser erhöhte Lipoidgehalt mit der antitoxischen Wirkung zusammenhängen könnte, bestätigte sich, wenigstens für das Tetanusserum, nicht.*»

Gegenüber der Kritik von BANG u. FORSSMAN (1909) über diese Frage bemerkten EHRLICH u. SACHS (1909) folgendes: «*Die Beantwortung dieser Frage ist bei der mangelhaften Kenntnis der chemischen Individualität der Antitoxine natürlich nur im funktionellen Sinne möglich, und in diesem Sinne wird sie bekanntlich von der Seitenkettentheorie bejaht*» (l. c. S. 2588). Die Seitenkettentheorie verzichtet also noch nicht auf die Hoffnung, dass die substantielle Identität der Antikörper und Zellrezeptoren einmal chemisch nachgewiesen werde und hält daran fest, dass z. B. die Tetanusgift bindenden Zellrezeptoren einerseits und das Antitetanustoxin andererseits funktionell eine **identische Affinität** gegenüber dem Tetanustoxin besitzen. Wenn also E. MARX (1902) von der Summation der tetanusgiftneutralisierenden Wirkungen der Gehirnsubstanz und des Tetanusantitoxins gesprochen hat (vgl. S. 335), so handelt es sich um den Nachweis der Identität der beiden Substanzen resp. Affinitäten. Dort sagte MARX, dass «*die tetanusgiftneutralisierenden Wirkungen des Meerschweinchengehirnes und des Antitoxins Funktionen sind, die prinzipiell als gleichwertige angesehen werden müssen*».

Die Theorie der Identität der Zellrezeptoren und Antikörper ist hauptsächlich in Bezug auf die Prophylaxis bei Tetanus aufgestellt worden. Gemäss dem obigen Gedankengang EHRLICH's lässt sich die Identität der Reaktionssubstanzen auch für die Fälle der Heilung formulieren. Dabei hat man sich beispielsweise die Tatsache zu vergegenwärtigen, dass die mittels Abrin hervorgerufene Agglutination der Erythrozyten ebensogut durch Zusatz des Erythrozytenextraktes wie des Antiabrins aufgehoben werden kann. (Die analoge Tatsache findet man bei der Aufhebung der Agglutination im Ueberschuss des Antigens, S. 35 u. 153).

Hier würde man wiederum nach der Folgerungsweise der EHRLICH'schen Schule zum Schlusse gelangen, dass Zellrezeptor

und Antikörper substanziell resp. funktionell identisch seien, wie es auch in Figur 41 zur bildlichen Darstellung gebracht ist.

Schema für Prophylaxis. *Schema für Heilung.*

IV Folglich: 1. (qualitativ identisch)
2. (quantitativ verschieden)

Fig. 41.

Bildliche Darstellung des Ehrlich'schen Gedankenganges betreffend Identität der Zellrezeptoren und Antikörper bei Prophylaxis und Heilung.

1 = lebende spezifische Parenchymzelle, z. B. Nervenzelle.
1' = Erythrozyten, die bei einem «*Reagensglasversuch der Heilung*» die Stelle der mit Toxin zu vergiftenden spezifischen Parenchymzellen vertreten.
2 = spezifische Toxine, z. B. Tetanustoxin gegenüber den Nervenzellen oder Abrin gegenüber den Erythrozyten.
3 = vergiftete Parenchymzelle.
3' = vergiftete Erythrozyten (die Vergiftung dokumentiert sich in der Agglutination).
4 = wirksame Substanzen von *1* resp. *1'*, d. h. befreite Zellrezeptoren, z. B. Protagon resp. Erythrozytenextrakt.
5 = Verbindungen von Toxin mit befreiten Zellrezeptoren.
6 = Antitoxin, z. B. Antitetanustoxin resp. Antiabrin.
7 = Verbindung, bestehend aus Toxin und Antitoxin.
I u. I' = Vergiftungsvorgänge.
II = Befund von A. Wassermann u. T. Takaki.
II' = Reagensglasversuch, die Heilung mittels Zellrezeptoren darstellend.
III = Prophylaxis mittels des Antikörpers.
III' = Reagensglasversuch der Heilung mittels des Antikörpers (Antitoxins).
IV = Schlussfolgerung nach Ehrlich: 1. Das Antitoxin und der Zellrezeptor sind funktionell identisch. 2. Die Affinität der sessilen Antikörper (Rezeptoren) für das Toxin ist bei der erfolgreichen Prophylaxis resp. Heilung gegenüber derjenigen des befreiten Rezeptors resp. Antitoxins quantitativ schwächer.

Wir werden jetzt sehen, in wieweit diese Schlussfolgerung mit dem vorerwähnten Gesetz der Antigen-Antikörperbindung in Einklang gebracht werden kann, d. h. mit anderen Worten, **ob sich die Annahme der Identität der Rezeptoren und Antikörper mit den Tatsachen der Bindungsverhältnisse vereinbaren lässt.** Da eine Zelle, welche sich mit einem Toxin «*spezifisch*» verbindet und dadurch vergiftet wird, nach EHRLICH nichts anderes als einen Speicher der Antikörper (sessilen Antikörper = Rezeptoren) darstellt, so dürfen wir an Stelle der Zellen in Fig. 41 einen Antikörperkomplex substituieren. Dann müsste sich die Folge des Antikörperzusatzes zur Zelle bei Anwesenheit von bereits an die Zelle gebundenem Toxin (wobei es sich also um zu erzielende Heilung handeln würde, Fig. 41, III') oder noch freiem Toxin (Fall der Prophylaxis, Fig. 41, III) nach dem Bindungsgesetze ganz anders gestalten als wie in Fig. 41 III' und III angegeben; **denn hier handelt es sich offenbar um den Bindungsmodus zweiter Ordnung.** Allerdings kommt dabei, immer im Sinne EHRLICH's, nicht nur die Bindung zwischen gelösten Reaktionssubstanzen (*2* und *6*), sondern auch diejenige zwischen gelöstem Antigen (Toxin, *2*) und unlöslichem Antikörper (sessilem Antikörper, *1* oder *1'*) in Betracht (vgl. Fig. 41, III und III'). Dieses Verhalten ändert jedoch nichts an der Sache, weil durch Ueberschuss der Antikörper niemals eine Dissoziation der Antigen-Antikörperverbindung stattfindet (vgl. Fig. 4, S. 82, Fig. 11, *d*, S. 145, Fig. 13, *f*, S. 154 und Fig. 32, III, S. 266).

Das notwendige Resultat einer derartigen Verbindung müsste somit, wie bereits erwähnt (vgl. Fig. 36, S. 335), das sein, dass die spezifischen Zellen infolge der Antitoxindarreichung eine immer höhere Befähigung zur Bindung von Toxin erlangen würden (Fig. 42, I, II und III). Das ist jedoch, wie schon auseinandergesetzt, nur bei den lymphatischen Zellen, (Fig. 42, IV), nicht aber bei den hier in Rede stehenden Parenchymzellen (Fig. 42, I und II) der Fall. Man ersieht daraus, dass die Annahme der Identität der Zellrezeptoren der höher differenzierten Parenchymzellen und Antikörper gemäss dem Bindungsgesetze zu einer mit dem tatsächlichen Verhalten nicht übereinstimmenden Folge führt. Daher ist die Annahme der Seitenkettentheorie, dass z. B. Antitetanustoxin nichts anderes als abgestossene Zellrezeptoren der Nervenzellen darstelle, nicht zulässig.

Sessile Rezeptoren der höher differenzierten Parenchymzellen einerseits und Antikörper andererseits müssen von einander verschiedene Substanzen, wie auch verschiedene bindende Affinitäten darstellen.

Gemäss unserer Auffassung wirken bei der Prophylaxis oder Heilung mittels der Antikörper (Fig. 41, III und III') drei unter sich verschiedene Elemente aufeinander ein, nämlich die spezifische, zu vergiftende **Zelle** (Fig. 41, *1*), das **Toxin** (Fig. 41, *2*) und der **Antikörper** (Fig. 41, *6*), während bei Zugrundelegung der EHRLICH'schen Anschauung bloss zwei Elemente in Aktion treten, nämlich einerseits die spezifische, zu vergiftende Parenchymzelle (Fig. 41, II und II', *1* resp. *1'*) respektive deren damit zu identifizierenden wirksamen Substanzen (befreite Rezeptoren, do., *4*) und andererseits das Toxin (do., *2*), wie es in Fig. 42, I—III dargestellt ist. Daraus geht deutlich hervor, dass unter derartigen Umständen von einem Kampf um die Bindung des Toxins keine Rede sein kann (vgl. S. 336, sowie die Darlegung des Bindungsmodus zweiter Ordnung).

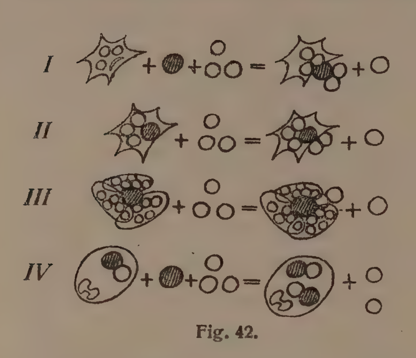


Fig. 42.

Zur theoretischen Erwägung der notwendigen Folge des Bindungsgesetzes (des Bindungsmodus zweiter Ordnung) bei Zugrundelegung der Annahme der Identität der Zellrezeptoren und Antikörper (vgl. Fig. 41).

Was das Ausbleiben oder Zurückgehen der serologischen Erscheinungen (Intoxikation, Agglutination, Präzipitation etc.) beim Zusatz der gelösten Zellsubstanzen (d. h. der befreiten Rezeptoren) anbetrifft (Fig. 41, II und II'), so ist die Ursache desselben nicht auf die identische Wirkung der Zellsubstanzen mit den Antikörpern zurückzuführen, sondern auf jene Dissoziation der Antigen-Antikörperverbindung, welche sich im Ueberschuss der antigenen Substanzen einstellt, d. h. also auf die ultratoxischen, ultraagglutinatorischen etc. Antigen-Antikörperverbindungen. Bei der in Fig. 41, II und II' dargestellten Tatsache handelt es sich zwar nicht um eine Verbindung von Antigen und Antikörper, doch darf die ihr zu

Grunde liegende Bindungsweise mit einer solchen des Bindungsmodus erster Ordnung verglichen werden. Das Verhalten der spezifischen **Parenchymzellen** zu dem **Toxin** ähnelt nämlich unter diesem Gesichtspunkte nicht demjenigen des Antikörpers zu dem Antigen, wie EHRLICH annimmt, sondern umgekehrt demjenigen des **Antigens** zum **Antikörper**, weil die Verbindung zwischen spezifischer Parenchymzelle und Toxin (Fig. 41, I *3*; I' *3'*; II' *3'* oder III' *3'*) durch den sukzessiv zunehmenden Zusatz von wirksamer, gelöster Zellsubstanz (*4*) eine zunehmende Dissoziation erleidet (Fig. 43, sowie Fig. 13, *f*, S. 154). Die durch die Gehirnemulsion bedingte Prophylaxis resp. Heilung von Tetanus ist also wesentlich auf die Fähigkeit der Gehirnsubstanzen, infolge erhöhter Avidität die Dissoziation der Zell-Toxinverbindung zu bedingen, zurückzuführen. Bei der Antitoxinwirkung kommt eine derartige Dissoziation nicht in Betracht, hier handelt es sich um einen viel tiefer greifenden Prozess, bei welchem das Toxin der empfindlichen Parenchymzelle (infolge der immunisatorisch-spezifischen Affinität des Antikörpers zu dem ersteren) entrissen wird, indem die Affinität des Antikörpers diejenige der Zellrezeptoren um die Bindung des Toxins bekämpft. Daraus geht die Wesensverschiedenheit der antitoxischen und pseudoantitoxischen Erscheinungen hervor (P. TH. MÜLLER 1903).

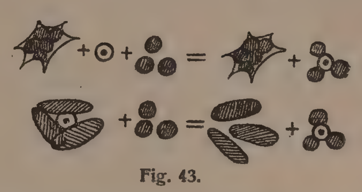


Fig. 43.

Zur Erklärung der Prophylaxis resp. Heilung bei der Darreichung der wirksamen Substanzen giftempfindlicher Parenchymzellen auf Grund der Bindungsweise des Bindungsmodus erster Ordnung.
(Pseudoantitoxische Erscheinung.)

Im Folgenden soll noch untersucht werden, ob sich die hier in Rede stehende Annahme der Seitenkettentheorie sonst in irgend einer Weise stützen lässt.

Zunächst nehmen wir nach EHRLICH eine identische chemische Affinität zwischen der **Zelle** und dem **Toxin** einerseits und dem **Toxin** und **Antikörper** andererseits an. Solange aber die Affinität identisch ist, kann die Entziehung des Toxins aus der Zelle kraft des Antikörpers nicht erfolgen, weil durch die bereits stattgehabte Zell-Toxinverbindung die **identische** chemische Affinität des Antikörpers nicht zur Geltung kommt. Für die

Sprengung dieser Verbindung ist es unbedingt notwendig, dass eine andere, qualitativ und quantitativ verschiedene chemische Affinität darauf einwirkt.

Es ist noch eine andere Annahme im Sinne EHRLICH's möglich: Wenn wir uns vorstellen, dass der Zellrezeptor elektrisch positiv geladen und auch fähig ist Moleküle gleichnamiger Ladung als Antikörper in die Blutbahn abzustossen, dann wäre es denkbar, dass elektronegative Toxinmoleküle der Zelle (PZ) entrissen und an den Antikörper gebunden werden, indem sich Zellrezeptoren und Antikörper gegenseitig abstossen, weil ihre elektrische Ladung gleichnamig ist (Fig. 44). Diese Erklärungsweise scheint am besten der EHRLICH'schen Annahme zu entsprechen, wonach sich Rezeptoren und Antikörper gegenüber dem Toxin funktionell identisch verhalten und bei der Heilung mittels des Antikörpers bloss die quantitative Verschiedenheit der qualitativ identischen Funktion (Affinität) vorliegt (vgl. Fig. 41).

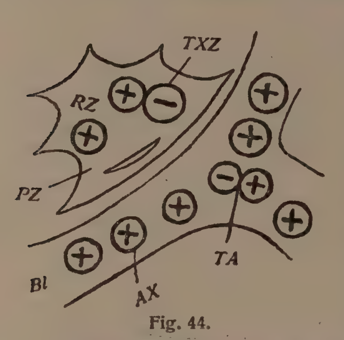


Fig. 44.

Diese Erklärungsweise kann jedoch nicht mit der anderen EHRLICH'schen Annahme in Einklang gebracht werden, wonach sich eine Toxin-Antitoxinverbindung neutral verhalten soll. Ausserdem bleiben sodann die Tatsachen, dass die Agglutination, Präzipitation etc. bei der Erhöhung der Antikörperdosen immer deutlicher auftreten[1], dagegen bei der Zunahme der antigenen Substanzen von einer bestimmten Grenze an aufwärts immer ungünstiger beeinflusst werden, völlig unberücksichtigt. Denn wir müssen ja erwarten, dass infolge des gegenseitig neutralisierenden Prinzips der positiv und negativ geladenen Teilchen eine serologische Erscheinung verschwindet, gleichgültig, ob Antikörper resp. Antigen positiv resp. negativ oder umgekehrt geladen sind.

Nach den obigen Ausführungen sind wir *«zu einem geistigen Ausdruck der Erscheinungen, zu einer Theorie»* (v. LIEBIG) gezwungen, welche in der Auffassung wurzelt, dass die bindenden Funktionen (Affinitäten) der spezifischen Parenchymzellen und Toxine einerseits, und der Antikörper und Toxine andererseits von einander total verschiedene sein müssen, was in Fig. 33 (S. 316), 35 (S. 334), 37 (S. 337) und 38 (S. 356) durch die verschiedenen Richtungen der Pfeile zum Ausdruck gebracht worden ist.

[1] Die Ursache der Hemmung der lytischen Erscheinungen beim Ueberschuss des Antikörpers (des NEISSER-WECHSBERG'schen Phänomens) wurde bereits erklärt (Fig. 13, *e*, S. 154).

Wie schon erwähnt (S. 137) sind wir über das Wesen der spezifischen Affinität, welche zwischen dem Antikörper und Antigen herrscht, noch völlig im Unklaren. Trotzdem darf diese spezifische Affinität mit derjenigen bindenden Kraft, wodurch sich die Toxine und die spezifischen Zellen verbinden, nicht identifiziert werden. Wenn die Affinität zwischen spezifischen Zellen und Toxinen mit derjenigen zwischen Wasserstoff und Sauerstoff zu vergleichen wäre, so müsste die Funktion der Antikörper gegenüber den Toxinen mit einer anderen chemischen Affinität, wie z. B. mit derjenigen zwischen Natrium und Sauerstoff, verglichen werden (Fig. 45). Sollte die erstere aber mit einer physikalischen Attraktion in Parallele gesetzt werden, z. B. mit der molekularen, so müsste die bindende Energie zwischen Antikörpern und Toxinen durch eine andere, z. B. die elektrische Attraktion, symbolisiert werden.

Erst unter dieser Voraussetzung wird das von WASSERMANN gebrauchte Bild vom Kampfe zwischen den Rezeptoren der höheren Parenchymzellen und dem Antikörper um die Bindung des Toxins verständlich, welches Bild dann nicht nur für die Verhältnisse in vivo Geltung hat, sondern auch für jene Versuchsanordnung in vitro gerechtfertigt ist, wobei die lymphatischen Zellen ausgeschlossen sind. Durch diese Betrachtungsweise werden die Befunde von DÖNITZ, MADSEN, GRAFF u. MENSCHIKOFF, KRAUS u. AMIRADŽIBI etc., die in Bezug auf den «*Mechanismus der Antitoxinwirkung bei der Heilung*» im Reagensglas festgestellt wurden (vgl. S. 54), erst verständlich.

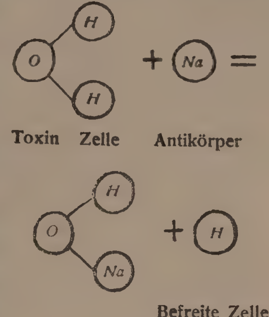


Fig. 45.

Bei solchen Untersuchungen müssen natürlich noch verschiedene Momente bezüglich der Antigen-Antikörper- resp. Zell-Toxin-Verbindung in Betracht gezogen werden, wie z. B. die Reversibilität der Verbindungen (OTTO u. SACHS 1906 u. a. m., vgl. auch S. 95), die Bindungsverhältnisse (vgl. S. 260—267) etc.

GRAFF u. MENSCHIKOFF (1911) machten z. B. folgende Beobachtung: «*Es lässt sich somit durch Kaninchenleberzellen und Kaolin eine Spaltung der neutralen Toxin-Antitoxin-Bindung in dem Sinne nachweisen, dass die Leberzellen und das Kaolin das Toxin aus der Verbindung an sich reissen.*» In Anbetracht der obigen Auseinandersetzungen können solche Tatsachen nicht in dem Sinne gedeutet werden, dass z. B. in den Leberzellen ein identischer, spezifischer Antikörper (Antitoxin) enthalten wäre, was ja beim Kaolin von vornherein ausser Betracht fällt.

Es wäre noch von Interesse, zu prüfen, ob die wirksamen Gehirnsubstanzen gegenüber den Tetanustoxinen eine strenge Artspezifizität und auch die anderen Antikörpereigenschaften aufweisen würden (vgl. S. 398). Besonders würden Untersuchungen über die Bindungsverhältnisse der Tetanustoxine einerseits mit den wirksamen Gehirnsubstanzen, andererseits mit den Antitetanustoxinen eine sichere Entscheidung über die Frage der Identität der beiden in Rede stehenden Substanzen ergeben. Gemäss unseren obigen Ausführungen muss bei der sukzessiven Steigerung der Menge der Gehirnsubstanzen der Typus des Bindungsmodus erster Ordnung, bei derjenigen des Antitoxins derjenige zweiter Ordnung konstatiert werden (vgl. Fig. 8, S. 114).

NB. Das Bindungsgesetz, wonach der Antikörper nicht imstande ist, die Antigen-Antikörperverbindung zu dissoziieren, erachten wir vom teleologischen Standpunkte aus als von grosser Bedeutung, indem auch bei Anwesenheit einer sehr grossen Menge von Antikörpern im Organismus niemals eine Dissoziation der Antigen-Antikörperverbindung und somit ein Rezidivieren der Krankheit eintreten kann.

5. Zur Entwicklungsgeschichte der Anschauungen über die Immunität. — Das Kardinalargument immunisatorischer Vorgänge.

GRAWITZ (1881) schrieb in seiner «*Theorie der Schutzimpfung*» folgendes: «*Die Immunität nach präventiver Impfung entsteht durch Anpassung der Gewebszellen an das energische Assimilationsvermögen der Pilze ....*» METSCHNIKOFF (1884) fand diese «*Anpassung der Gewebszellen*» in Uebereinstimmung mit der Lehre der Zellularpathologie VIRCHOW's im Phänomen der Phagozytose bestätigt, indem er den Nachweis erbrachte, dass bei der durch präventive Impfungen erzeugten Immunität die Intensität dieser Erscheinung eine Zunahme erfahren hat.[1]

Der Ausgangspunkt der **Phagozytentheorie** hat jedoch mit der Immunität selbst eigentlich keinen direkten Zusammenhang, denn die Phagozytose ist ja eine bei allen Organismen und gegen-

[1] Die Steigerung der Phagozytose wurde später vor allem noch von ISSAEFF (1894), DENYS und seinen Mitarbeitern (1895—1896), BORDET (1895), BESREDKA (1901) etc. weiter bestätigt.

über allen Fremdkörpern auftretende allgemeine Erscheinung, während die Immunität ein je nach Art der materia peccans spezialisiertes und je nach der Natur des infizierten Organismus individualisiertes Phänomen darstellt. Durch METSCHNIKOFF lernte man das «*aktiv angreifende Prinzip*» der phagozytären Vorgänge kennen, durch welches die in den Organismus eingedrungenen Bakterien, welchen dabei eine rein passive Rolle zukommt, in die Phagozyten aufgenommen werden.

Auf der anderen Seite hat BUCHNER (1890) die seit WYSSOKOWITSCH, v. FODOR, NUTTALL und NISSEN schon bekannten Tatsachen über die keimzerstörenden Eigenschaften des normalen Blutes und Blutplasmas (NISSEN, 1889, l. c. S. 504) in Bezug auf normale Blutsera weiter untersucht und ausser der Phagozytose auch die humorale Bakterizidie als Ursache der Immunität aufgefasst **(Alexintheorie)**. BUCHNER hat jedoch weder das aktiv angreifende Prinzip des Alexins, noch die Spezifizität[1] der Bakterizidie festgestellt. Die Resultate seiner Studien bezogen sich nicht direkt auf die Immunitätserscheinungen. Wie die Phagozytose, so ist auch die keimvernichtende Eigenschaft des normalen Blutserums nur ein Ausdruck des physiologischen Geschehens im normalen Organismus.

Dagegen betonten 1890 BEHRING u. NISSEN (wie auch BOUCHARD 1890 bei Pyocyaneus) die Verschiedenheit des Normalserums der gegen Milzbrand von Haus aus nicht infizierbaren Ratten von demjenigen der Meerschweinchen, welche für Milzbrand sehr empfänglich sind. Auch bemerkten sie den grossen Unterschied, welcher zwischen den Seren normaler und gegen Vibrionenseptikämie immunisierter Meerschweinchen existiert. Die Ursache der erworbenen Immunität sah BEHRING demzufolge in einer Aenderung der löslichen Bestandteile des Blutes. Die Immunität bei Tetanus und Diphtherie schrieben BEHRING u. KITASATO (1890) ferner dem Umstande zu, dass das Serum immuner Tiere unabhängig von Zellen die Eigenschaft besitze, Toxine zu zerstören **(antitoxische Immunität)**. BEHRING machte endlich die immunisatorisch wichtige Beobachtung, wonach «*konstante Beziehungen zwischen Immunität und Beschaffenheit der Blutflüssigkeit sich nur*

[1] BUCHNER schrieb zwar: «*Die globuliciden und bakterienfeindlichen Wirkungen des Blutserums sind durchaus spezifischer Natur, ...*» Unter dieser Spezifizität darf jedoch keineswegs die immunisatorische verstanden werden.

für die erworbene Immunität behaupten lassen, nicht für die angeborene» (BEHRING, 1892, l. c. S. 4)[1]. Erst jetzt wusste man also, dass 1. nur bei den immunen Tieren **spezifische** Serumwirkungen existieren (l. c. S. 3) und 2. daher die sogenannte *natürliche Immunität* keine Immunität sui generis ist, weil eine derartige Erscheinung für eine ganze Gattung oder Art im Tierreiche Geltung hat und nicht etwa individualisiert ist.

Später sagte WASSERMANN (1901) ganz mit Recht: «*Es sind also die in dem normalen Blut vorhandenen fermentähnlichen Stoffe, welche Bakterien aufzulösen vermögen, tatsächlich eine Hauptwache des lebenden Organismus gegenüber der ihn bedrohenden Infektion.*» Das sagt also, dass solche natürliche Schutzvorrichtungen mit den Immunitätserscheinungen sui generis nicht zu verwechseln sind.[2]

R. PFEIFFER (1894—95) war der erste, der besonders die «Spezifizität» der bakterienschädigenden Eigenschaften der Immunsera betonte. Die sogenannte «Bakteriolyse», die PFEIFFER (1896) unter Anerkennung der antitoxischen Immunitätslehre, aber im Gegensatz zu der Phagozytentheorie zur Basis eines neuen Grundgesetzes der Immunität machte, war eigentlich nichts anderes als eine Feststellung der spezifischen Schädigungen der Bakterienleiber.

PFEIFFER's Verdienst um die Immunitätslehre besteht in seinem Nachweis der «Spezifizität» der Antisera, welche sich in der sichtbaren Formveränderung (Kügelchenbildung) der der Antiserumwirkung ausgesetzten Vibrionen dokumentiert (PFEIFFER u. ISSAEFF 1894). Nachdem jedoch durch die Untersuchungen von METSCHNIKOFF (1895), BORDET (1898—1901) und EHRLICH u. MORGENROTH (1899—1901) nachgewiesen war, dass für das Zustandekommen der lytischen Erscheinung das Vorhandensein von Alexin im Sinne BORDET's, welches im normalen Serum enthalten, jedoch bei den infektiösen Erkrankungen in der Regel stark ver-

[1] LAZARUS u. WEYL (1892) haben auch gezeigt, dass das Serum des Vogels, der angeborene Immunität gegen Milzbrand besitzt, «*ein zweites, gegen Milzbrand nicht immunes Tier vor Milzbrand nicht zu schützen vermag*».

[2] Die Bezeichnung «*natürliche Immunität*» würde besser durch eine andere, z. B. den Ausdruck «natürliches Abwehrvermögen» oder «natürliche Widerstandsfähigkeit» ersetzt werden, damit der Begriff der «Immunität sui generis» in das richtige Licht gerückt wird.

mindert ist, Vorbedingung sei, war das Spezifische bei dem Vorgang lediglich noch in der Bindung zwischen Bakterien und Antikörpern zu erblicken. Die damals von PFEIFFER gegebene Deutung der Lysis, dass sie «*auf direktestem Wege die Krankheitsursachen beseitigen*» soll (l. c. S. 97) wurde somit hinfällig. Die Lysis ist keine unmittelbare, sondern eine mittelbare, auf das Vorhandensein von Komplement angewiesene, sekundäre Immunitätserscheinung. Es kombinieren sich bei ihr ein spezifischer und ein nicht spezifischer Vorgang.

Die Spezifizität der Antigen-Antikörperbindung wurde ausser bei der Lysis auch bei der Agglutination durch GRUBER (1896) bei der Präzipitation durch KRAUS, NUTTALL, UHLENHUTH etc. festgestellt. Was die Spezifizität der Phagozytose anbelangt, so wurde dieselbe von METSCHNIKOFF (1889, 1892), ISSAEFF (1893), DENYS u. LECLEF (1896) und MENNES (1897) etc. demonstriert. Später folgten ihnen NEUFELD, WRIGHT u. DOUGLAS.

Während METSCHNIKOFF die Wirksamkeit der spezifischen Serumsubstanzen, die er als «*Stimuline*» bezeichnete, in einer Beeinflussung der Phagozyten im Sinne der Aktivitätssteigerung erblickte, hielten NEUFELD, WRIGHT etc. dafür, dass diese spezifischen Körper ihren Einfluss gegenüber den Bakterien äusserten, die dadurch der Phagozytose umso leichter zum Opfer fielen. Die letzteren Autoren führten dann für diese spezifischen Agentien neue Bezeichnungen ein, «*Bakteriotropine*» resp. «*Opsonine*» (vgl. S. 338).

Gegenüber WRIGHT bemerkte NEUFELD 1904 mit Recht folgendes: «*Wenn WRIGHT dagegen findet, dass das Serum gesunder Menschen eine erhebliche Phagozytose gegenüber einem Staphylococcus oder dem Pestbacillus auslöst, eine sehr geringe gegenüber Bact. coli oder dem Diphtherieerreger, so fragt man vergebens, was denn alle diese Dinge mit der Immunität zu schaffen haben*» (l. c. S. 1929). Die Phagozytose, Bakteriolyse, Bakterizidie etc. sind bei normalen Seren allgemein vorkommende, physiologische Vorgänge. Solche Erscheinungen geben an sich keinen Aufschluss über die **Immunität sui generis,** deren Kardinalargument aus den soeben mitgeteilten Beobachtungen der Autoren hervorgeht und sich als **Spezialisierung der Aktivität der Abwehrvorgänge** im infizierten Organismus präzisieren lässt.

6. Ueber die «Bakteriolyse» als Grundprinzip der Immunität.

Bereits an verschiedenen Stellen dieser Arbeit wurde die Frage der Bakteriolyse gestreift (S. 155 und 208). Da jedoch das

Wort « *Bakteriolyse* » in der modernen Immunitätslehre eine wichtige Rolle zu spielen scheint, so soll im folgenden noch näher auf diesen Begriff eingetreten werden.

1. Gibt es eine Bakteriolyse resp. Zytolyse im Sinne Pfeiffer's?

Die spezifische Bakteriolyse besteht nach PFEIFFER bekanntlich darin, dass lebende Bakterien im Immunserum abgetötet und aufgelöst werden und zwar, bildlich ausgedrückt, wie « *ein Stückchen Zucker* » oder « *Wachsstäbchen* » im heissen Wasser. Bei den diesbezüglichen Mitteilungen von PFEIFFER 1892, GRUBER u. WIENER 1892, WASSERMANN 1893, PFEIFFER u. WASSERMANN 1893, SOBERNHEIM 1893, PFEIFFER 1894 (Januar, Mai, Nov. u. Dez.), ISSAEFF 1894, PFEIFFER u. ISSAEFF 1894, PFEIFFER u. KOLLE 1895, PFEIFFER 1896, PFEIFFER u. KOLLE 1896 u. a. ist die Tatsache der Bakterienauflösung keineswegs direkt konstatiert worden. Im November 1894 gab PFEIFFER an, dass die Granula, die nach ihm *Vibrionentrümmer* darstellen, eine deutliche Eigenbewegung zeigen, und dass sie bei Aussaat auf feste Nährmedien « *ganz vereinzelte lebende Cholerakeime* » ergaben (l. c. S. 79/80). Weiter wurde von PFEIFFER u. KOLLE bemerkt, dass die Kügelchenbildung bei Typhusbazillen nicht so deutlich auftritt wie bei Choleravibrionen. Ein Jahr später (1896) berichteten dieselben Autoren, dass in einem hängenden Tropfen normalen Taubenserums, in welchem zuerst die Kügelchenbildung der Vibrionen aufgetreten war, innerhalb 24 Stunden dieselben Mikroben üppig gewachsen seien.

Sie schrieben folgendes: « *Dagegen veränderte sich, wenn die hängenden Tropfen 15 Minuten im Brütschranke gehalten wurden, das Bild in sehr unerwarteter Weise, indem die Vibrionen ohne jede vorherige Häufchenbildung direkt in Körnchen umgewandelt wurden . . . Bei noch längerem Aufbewahren der Tropfen begannen die Vibrionen sich wieder zu erholen, um schliesslich den ganzen Tropfen zu erfüllen (nach 24 Std.)* » (PFEIFFER u. KOLLE, Zentralbl. f. Bakt., I. Abt. Orig., 1896, Bd. 20, S. 135, dazu vergleiche man noch die Tabelle II). Die Vibrionen waren also ungeachtet der Körnchenbildung nicht aufgelöst worden.

Erst im Jahre 1900 setzten dann KRAUS u. CLAIRMONT den Begriff der Bakteriolyse fest, der bis anhin in der Nomenklatur häufig mit demjenigen der « *Bakterizidie* » verwechselt worden war.

Sie bedauerten, dass das Schicksal der Kügelchenbildung gar nicht studiert sei, auch sie selbst konnten eine totale Auflösung von Colibakterien nicht konstatieren.

BAIL u. TSUDA schrieben 1909: «*Es ist auffällig, wie viele Kolonien aus einer Versuchsprobe noch heranwachsen können, die nach dem mikroskopischen Bilde ausschliesslich Granula enthält, von denen also mindestens ein Teil noch lebensfähig sein muss.*» Und im Jahre 1915 hat BURNET gesagt, dass die «*Bakteriolyse*» bisher von niemandem demonstriert worden ist.

Nach ISSAEFF, DENYS u. LECLEF, MENNES, ARONSON, BAIL, Gebrüdern KLEMPERER, HUBER, MARKL, NEUFELD u. RIMPAU, GRÆF etc. ist die Bakteriolyse bei Pneumokokken, Steptokokken, Pest, Milzbrandbazillen, Rotlaufbazillen u. a. unbekannt. Auch BORDET (1896) konnte bei Bact. coli com., typhi u. a. keine Bakteriolyse konstatieren. GENGOU (1906) bemerkte ebenfalls, dass viele Mikrobenarten, wie auch Tuberkelbazillen, die lytischen Erscheinungen nicht aufweisen. Auch nach BEZZOLA (1909) ist die Bakteriolyse bei Bact. typhi u. paratyphi B sehr undeutlich.

Die Lysis erreicht nach NEUFELD (1908) kein weiter fortgeschrittenes Stadium, als es durch die Kügelchenbildung dargestellt wird. Dazu sagte der Autor, dass «*eine vollkommene, restlose Auflösung von Bakterien oder von körperfremden Zellen durch die Wirkung von lytischem Ambozeptor und Komplement bisher überhaupt nicht sicher erwiesen ist, während eine solche innerhalb der Phagozyten in vielen Fällen zustande kommt*» (hierzu vergleiche Fig. 38, S. 356, sowie Fig. 39, S. 369). Als eine wichtige Stütze für seine Auffassung einer grundsätzlichen Trennung der phagozytären von der lytischen Immunität gab NEUFELD ferner folgendes an: «*Die Beobachtungen, welche darauf hindeuten, dass die Schattenbildung das regelmässige Endergebnis der Lysinwirkungen ist, scheinen mir vor allem deswegen von Interesse zu sein, weil sie eine weitere Verschiedenheit der extrazellulären von den intrazellulären Auflösungsvorgängen ergeben haben*» (l. c. S. 136/137).

Nicht nur bei Bakterien, sondern auch bei anderen Zellen, z. B. Erythrozyten, handelt es sich nicht um eine Zytolyse, bei der ja die Zellstromata aufgelöst werden müssten, sondern lediglich um eine Auslaugung, die z. B. durch den Austritt des Hämoglobins aus den Erythrozyten sehr sinnfällig wird, wobei die

Kerne erhalten bleiben (v. DUNGERN 1899). Es gibt auch keine Epitheliolyse, Spermatolyse etc. im Sinne PFEIFFER's (v. DUNGERN, METSCHNIKOFF, MOXTER etc.). Darüber äusserte sich FISCHER 1900 folgendermassen: «*Die von PFEIFFER u. MOXTER beschriebene Erscheinung ist, wie schon erwähnt, keineswegs eine Lösung, auch keine Erscheinung, vergleichbar etwa, wie PFEIFFER meint, dem Erweichen und Schmelzen eines in heisses Wasser getauchten Wachsstäbchens, sondern beruht auf dem Austritt von Protoplasma aus der Zelle*».

2. Worin besteht die serologische Bedeutung der lytischen Erscheinungen?

Schon im Jahre 1892 hat PFEIFFER die Beobachtung gemacht, dass Versuchstiere trotz Bakteriolyse (resp. Bakterizidie) stets den Vergiftungstod finden, was später auch von PFEIFFER u. WASSERMANN (1893), ISSAEFF (1894) u. a. festgestellt worden ist. Angesichts der Tatsache, dass die Choleravibrionen nicht ganz aufgelöst werden konnten, äusserte sich PFEIFFER dahin, dass sie bei diesem Vorgange «*jedenfalls aufs Schwerste in ihrer Lebenseigenschaft geschädigt sind*» (Zeitschr. f. Hyg., 1895, Bd. 19, S. 80).

Die lytische Erscheinung bedeutet also selbst nach PFEIFFER nicht die direkte Auflösung der Zellen, sondern das je nach Umständen mehr oder weniger stark vor sich gehende **Austreten antigener Substanzen aus der Zelle,** wobei eine erhebliche Beeinträchtigung ihrer Lebensfähigkeit eintreten kann, die aber jedenfalls nicht immer zu einem Absterben derselben zu führen braucht (vgl. S. 150—156).

3. Spielt die lytische Erscheinung bei der Heilung der Infektionskrankheiten eine wichtige Rolle?

Schon von PFEIFFER wurde zur Genüge die Beobachtung gemacht, dass nach eingetretener Bakteriolyse der in die Bauchhöhle von Meerschweinchen gebrachten Choleravibrionen die Versuchstiere plötzlich unter Intoxikationserscheinungen zu Grunde gingen, ein Phänomen, das als **Endotoxintod** bezeichnet wird. Diese Tatsache kann in keinem Fall dem Zwecke der Immunität entsprechen, die ja die Resistenz des betreffenden Individuums gegen die materia peccans unter möglichster Vermeidung von Intoxikationserscheinungen erhöhen soll.

In klinischen Fällen von Infektion kommt der Bakteriolyse auch keine grosse Bedeutung zu in Bezug auf die Heilung. Gelangen die Mikroorganismen in die Blutbahn, so verschwinden sie allerdings in vielen Fällen bald wieder daraus, was aber nicht auf eine Bakteriolyse zurückgeführt werden darf, sondern durch eine Uebersiedelung derselben in bestimmte Organe oder Gewebsterritorien bedingt wird. Hier können sie dann ein lange dauerndes Dasein fristen und sich sogar vermehren. Auch in jenen Fällen, wo der gesunde Organismus Krankheitserreger beherbergt, ohne von ihnen infiziert zu werden, wo es sich also um die sogenannten Bazillenträger (vgl. z. B. MESSERSCHMIDT 1913) handelt, dürfte von bakteriolytischen Prozessen kaum die Rede sein. Fernerhin sind die folgenden Beobachtungen Argumente für die untergeordnete Bedeutung der Bakteriolyse: PFEIFFER u. NOCHT (1889) und PFEIFFER (1892) haben bei Cholera festgestellt, dass die experimentell einverleibten Vibrionen zwar rasch aus der Blutbahn verschwinden, aber in der Bauchhöhle noch lange Zeit in lebenskräftigem Zustande beherbergt werden, und SALIMBENI (1898) hat gezeigt, dass subkutan einverleibte Mikroben eher phagozytiert als aufgelöst werden (vgl. BAIL 1905, l. c. S. 314/315).

Eine bei Infektionskrankheiten allgemein beobachtete Erscheinung ist das Zurückgehen des Komplementgehaltes.[1] Für das Zustandekommen der lytischen Prozesse ist aber die Mitwirkung des Komplements (Alexins) eine conditio sine qua non. Es fehlen also gerade in diesem Falle die nötigen Vorbedingungen für eine allgemeine lytische Inangriffnahme der Infektionserreger von Seiten des Organismus, eine Tatsache, die vom teleologischen Standpunkte aus als bedeutsam einzuschätzen ist, indem eben gerade dadurch einerseits das Eintreten des Endotoxintodes, andererseits das der Anaphylaxie (S. 97, sowie Fig. 38, S. 356) verhindert wird.

Was nun die Heilserumtherapie anbetrifft, so erfährt der Komplementgehalt durch sie eine noch stärkere Reduktion. BUCHNER hat nachgewiesen, dass das Alexin selbst durch Vermischen von zwei normalen Seren, die an und für sich dasselbe enthalten, verloren gehen kann. Es ist also anzunehmen, dass

[1] CONRADI (1900) stellte zwar bei der Milzbrandinfektion fest, dass der Komplementgehalt bis zu den letzten Stadien der Krankheit gleich war, das ist jedoch nicht als Regel zu betrachten.

der Komplementgehalt schon bei gesunden Menschen durch die Injektion von Heilseren oder Immunseren (gewöhnlich Pferdeseren) herabgesetzt wird, umso viel mehr wird es aber der Fall sein bei Patienten, einmal, weil diese, wie eben auseinandergesetzt, infolge der Infektion schon einen geringeren Komplementbestand aufweisen, dann aber auch noch besonders aus dem Grunde, weil infolge der Einverleibung von Antikörpern alsbald Antigen-Antikörperverbindungen (nicht lytischen Charakters) in grosser Menge entstehen, denen ja die Fähigkeit der Komplementabsorbtion in hohem Grade eignet. [1]

Das bakteriolytische Prinzip der Immunität muss also unter solchen Umständen überhaupt ganz ausser Betracht fallen. WASSERMANN (1900) kam daher auf die Idee, nebst dem bakteriolytischen Immunserum auch noch ein passendes Normalserum als Komplement zu therapeutischen Zwecken einzuspritzen. Er bemerkte darüber folgendes: « *Es kommt also darauf an, für bestimmte Immunsera die richtigen Complemente zu suchen, und dies dürfte eine Aufgabe sein, die in nächster Zeit für die praktische Bakteriologie sehr wichtig werden wird,* » . . . [2] Im Gegensatze dazu haben SOBERNHEIM u. JACOBITZ (1904) vorgeschlagen, « *einen solchen Ambozeptor ausfindig zu machen, der in dem Komplement des menschlichen Serums eine passende Ergänzung findet.* »

In der Croonian Lecture vom 22. März 1900 hatte EHRLICH bereits die Einverleibung des passenden Komplements (« *homostabilen Komplements* ») oder des Ambozeptors, welcher mit dem menschlichen Komplement zusammen zu wirken imstande ist, für die Erfolge der Heilserumtherapie als sehr wichtig erklärt (Gesammelte Arbeiten zur Immunitätsforschung, 1904, S. 178/179).

Solange eine derartige Aufgabe — sei es die Auffindung des passenden Komplements oder sei es die des richtigen Ambozeptors — nicht gelöst ist, muss also dem bakteriolytischen Prinzip bei immunisatorischen Prozessen im Vergleich zur Phagozytose eine untergeordnete Bedeutung beigemessen werden. Und wenn

[1] Vgl. auch die komplementbindende Eigenschaft der Antigen-Antikörperverbindungen (S. 97, 134 u. 150 ff.).

[2] Dasselbe Prinzip verfolgend trachtete WASSERMANN 1901 nach der experimentellen Erhöhung des Komplementgehaltes der Versuchstiere durch ihre Vorbehandlung mittels « *Antikomplements* », jedoch ohne Erfolg (l. c. S. 191, vgl. auch S. 436 dieser Arbeit).

solche Aufgaben einmal gelöst werden sollten, so würde voraussichtlich doch das Auftreten des Endotoxintodes und der Anaphylaxie den Erfolg illusorisch machen (vgl. Fig. 38, S. 356).

Nach den Feststellungen von LAZARUS (1892) kann bakteriolytischen Choleraseren wohl eine prophylaktische, jedoch gar keine heilende Wirkung zugeschrieben werden.

Wie schon auseinandergesetzt, scheint zwischen dem bei der Infektion oder bei der Entstehung der Antigen-Antikörperverbindung im Organismus vorkommenden Komplementschwund und dem Ausbleiben der Anaphylaxie ein enger Zusammenhang zu existieren. Die humoralen Zersetzungsprozesse antigener Substanzen werden sehr wahrscheinlich durch diesen Komplementschwund oder -mangel in hohem Grade herabgesetzt. Wenn diese Vorstellung richtig ist, so wäre jeder Versuch zur Steigerung der Komplementwirkung und somit auch der **humoralen Vernichtungsprozesse** der Bakterienleiber resp. Bakteriensubstanzen für den infizierten Organismus eher als schädlich und widernatürlich zu bezeichnen. Von diesem Gesichtspunkte aus betrachtet, erscheint es uns geradezu bedenklich, die humorale Bakteriolyse als das Grundprinzip der Immunität zu bewerten.

NB. Wir sind jedoch weit davon entfernt, der Bakterizidie, der Bakteriolyse etc. ihre Bedeutung als **natürliche Schutzvorrichtung** des Organismus absprechen zu wollen. Genau wie die humorale Vernichtung beim ersten Eindringen der Mikroben in den normalen Organismus eine Schutzvorrichtung darstellt (WASSERMANN, deutsch. med. Woch. 1901, Nr. 1, S. 6, vgl. auch S. 418), so dürfte diese Bedeutung aber auch dem Komplementschwund resp. -mangel zukommen, durch welchen die akuten Vergiftungserscheinungen (Endotoxintod, Anaphylaxie[1] etc.) während der Infektion vermieden werden.

7. Ueber die Harmonie zwischen der Phagozytentheorie und den humoralen Theorien[2] der Immunität. — Definition der Immunität.

BAIL u. ROTKY (1913) sprachen sich dahin aus, dass Immunkörperproduktion «*ein rein humoraler Vorgang*» sei. Die Seiten-

[1] Ueber den Unterschied zwischen Endotoxinen (R. PFEIFFER's) und Anaphylatoxinen liegt eine Arbeit von DOLD und HANAU (1913) vor.

[2] Hierbei kommen sowohl die humorale antitoxische, als auch die humorale bakterizide und bakteriolytische Theorie in Betracht.

kettentheorie behauptet, dass Scharen von Immunkörpern präformiert im normalen Serum vorhanden sein müssen, ebenso wie eine Reihe mannigfacher Komplemente. Nach dieser Theorie ist jede Zelle, welche sich mit Krankheitsstoffen verbindet, die Quelle der entsprechenden Antikörper.

Dagegen versuchten die meisten Autoren, wie bereits erwähnt, die Quelle der Antikörper, sowie des Alexins in lymphatischen Zellen bezw. hämatopoetischen Organen zu finden[1] (vgl. S. 246/247). SCHATTENFROH (1896), der bei BUCHNER arbeitete, sagte z. B. folgendes: «*Da es ungemein wahrscheinlich geworden ist, dass die Alexine von den Leukozyten herstammen, ist ja die Brücke zwischen der Alexintheorie und der METSCHNIKOFF'schen Lehre gegeben.*» «*Die Phagozytentheorie ist dann im Grunde nichts anderes,*» fährt der Autor weiter fort, «*als eine intrazelluläre Alexinwirkung, denn das Zugrundegehen der Mikroben im Inneren des Leukozyten erfolgt ja doch durch chemische Einflüsse,*»[2] u. s. w. Dabei wurde jedoch die Aktivität der Phagozytose ausser acht gelassen. Die Aktivität der spezifischen Phagozytose, d. h. der die Noxen angreifende Akt dieser Zellen, welcher mit demjenigen der Nahrungsaufnahme bei höheren Organismen zu vergleichen ist, lässt sich durch einfache chemische Prinzipien noch nicht erklären.

Jedenfalls befinden sich die Phagozytentheorie und die humoralen Theorien in Anbetracht der Auffassung, dass alle Antikörper und Alexine von den lymphatischen Zellen erzeugt werden, wie BORDET 1900 mit Recht bemerkte, in einer gewissen Harmonie, eine Ansicht, die seinerzeit auch von HANKIN (1892) ausgesprochen

[1] Dabei gehen wir auf die Frage, ob das Alexin erst beim Absterben der Leukozyten von denselben befreit (METSCHNIKOFF, CANTACUZÈNE 1898, LEVADITI 1901 etc.) oder ob es von lebenden Leukozyten sezerniert werde (HAHN 1895 etc.), nicht ein.

Die Feststellung einiger Autoren (WEIL u. TOYOSUMI, PETTERSSON, SCHNEIDER etc.), dass künstlich hergestellte bakterizide Leukozytenstoffe («*Leukine*») mit den Antikörpern resp. Alexin nicht identisch sind, sagt nicht, dass Antikörper nicht von den lymphatischen Zellen herrühren (vgl. S. 247, die Fussnoten).

[2] NB. Wenn die humorale Theorie einerseits und die Phagozythentheorie andererseits einander gegenüber gestellt worden sind, so handelt es sich um die Frage, ob die Vernichtung der Noxen in freien Gewebssäften oder aber im Innern der Phagozyten erfolgt.

wurde. Diese Harmonie erscheint indessen noch vollkommener, wenn wir uns der nachfolgenden Tatsachen erinnern.

1. Infolge lytischer Prozesse werden die Zellen nicht immer abgetötet und selbst bei vollständiger Lysis bleiben die Stromata ungelöst.

2. Gelöste bakterielle Substanzen, sowie gelöste Farbstoffe werden so gut wie ungelöste von den lymphatischen Zellen aufgenommen.

3. Selbst in einem neutralen Gemisch von Toxin und Antitoxin ist das erstere nicht zerstört (vgl. auch die Eigenschaft des Präzipitats).

4. Immunisierte Tiere enthalten, ohne dass in ihrem Serum Antikörper nachweisbar zu sein brauchen, nach der Infektion eine geringere Menge bakterieller Substanzen in den Geweben (Blut, Milz, Leber etc.) als die nicht immunisierten.

5. Sensibilisierte Bakterien bezw. Bakterien in Gegenwart homologer Antikörper werden von den lymphatischen Zellen energischer aufgenommen als solche ohne Immunkörper.

Bei Berücksichtigung obiger Tatsachen muss es als ausgeschlossen erscheinen, dass die krankmachenden Substanzen nur auf humoralem Wege zerstört und beseitigt werden können. Es wird einleuchtend, dass die lymphatischen Zellen bei ihrer endgültigen Vernichtung eine integrierende Rolle spielen müssen. Die bisher bekannten humoralen Vorgänge, wie z. B. Bakterizidie, Bakteriolyse, Toxinneutralisierung etc., sind bloss als Hilfsmomente für die intrazelluläre Verdauung krankmachender Stoffe zu betrachten. Die spezialisierte Phagozytose ist eben der Kernpunkt immunisatorischer Vorgänge. Alle bisher bekannten humoralen Prozesse stellen dabei bloss lacera membra dar, die unter Umständen sehr abgeschwächt sein oder ganz fehlen können, ohne dass die immunisatorischen Vorgänge dadurch wesentlich beeinträchtigt würden. Diese Betrachtungsweise bringt also die humorale bakterizide bezw. bakteriolytische und die humorale antitoxische Immunitätslehre einerseits und die Phagozytentheorie andererseits unter einen einheitlichen Gesichtspunkt. Alle diese vorerwähnten immunisatorischen Erscheinungen lassen sich zu einem Ganzen — der **humoral-phagozytären** Immunitätslehre — vereinigen.

Gemäss der oben erwähnten Auffassung kann die Immunität folgendermassen definiert werden: Die Immunität ist eine spezialisierte Erhöhung der aprioristisch bestehenden Aktivität der lymphatischen Zellen, durch welche auf parenteralem Wege in den Organismus gelangte exotische (leukozytenfremde) Eiweisselemente vernichtet werden (vgl. auch S. 308—313 und 327).

NB. Die sogenannte *natürliche Immunität* ist, wie bereits erwähnt, keine Immunität sui generis (vgl. S. 418, die Fussnote).

Die *lokale Immunität* oder *zelluläre Immunität* (S. 308 und 311) ist nach der obigen Definition nicht als die Immunität sui generis, sondern als eine gewisse Resistenzsteigerung der lokalen Gewebe gegenüber Infektion, also als ein besonderer Fall der sogenannten *natürlichen Immunität* aufzufassen.

Nach der obigen Definition werden Parenchymzellen selbst niemals immunisiert. Hierzu vergleiche man die von ROUX u. BORREL (1898) beobachtete Tatsache des tétanos cérébral (S. 327), die von MARIE (1902) betr. die cerebrale Infektion durch Hundswut (vgl. S. 346) und besonders die Entstehung der Anaphylaxie (S. 352 ff).

Unter «Eiweisselementen» verstehen wir einfachste (supponierte) Bruchteile der Eiweisskörper, welche physikalisch-chemisch denaturiert an sich die chemischen Eiweissreaktionen nicht mehr zeigen und dennoch ihre immunisatorische **Artspezifizität** beibehalten. Sowohl native als auch denaturierte Eiweisskörper bestehen aus solchen Eiweisselementen.

8. Ueber den Vergleich der Seitenkettentheorie mit unserer Auffassung in Bezug auf die Antikörperbildung. — Die Seitenkettentheorie im Lichte des Kardinalargumentes immunisatorischer Vorgänge.

EHRLICH berichtete 1897, dass sich «*Gift und Gegengift in den Gewebsflüssigkeiten zu einer Art Doppelverbindung paaren, welche nicht mehr in bestimmten Geweben fixiert wird und welche daher keine Krankheitserscheinungen mehr auslöst.*» Ferner äusserte er sich folgendermassen: «*Ich glaube wenigstens für das Ricin den Beweis erbracht zu haben, dass Gift und Gegengift im Sinne meiner früheren Auseinandersetzungen sich direkt und chemisch beeinflussen, entsprechend den Anschauungen, wie sie* BEHRING *und ich selbst schon seit Jahren vertreten* (1897, l. c. S. 43). Im Jahre 1898 schrieb er folgendes: «*Der durch die Gifte erzeugte Antikörper wendet sich ausschliesslich an die haptophore Gruppe. Dadurch, dass er vermittels dieser haptophoren Gruppe das ganze Giftmolekül an sich fesselt, leitet er auch die toxophore Gruppe*

von den Organen ab. Er braucht demnach zur Unschädlichmachung des Giftes gar keine Zerztörung von dessen toxophorem Komplexe zu bewirken.» In dieser Hinsicht hatte EHRLICH 1891 nach seinen experimentellen Untersuchungen über die Immunität gegenüber Ricin und Abrin folgendes gesagt: *«Alle diese Erscheinungen beruhen, wie sich leicht nachweisen lässt, darauf, dass im Blute ein Körper — das Antiabrin — vorhanden ist, welcher die Wirkungen des Abrin vollkommen paralysiert — wahrscheinlich durch Zerstörung dieses Körpers.»* Im Vortrage, gehalten in der gemeinschaftlichen Sitzung der medizinischen Hauptgruppe der Versammlung deutscher Naturforscher und Aerzte, Hamburg, 25. Sept. 1901, sagte er: *«Nachdem mit Hilfe von Reagensglasversuchen mit Ricin und verwandten Stoffen, welche auf rote Blutkörperchen einwirken, äusserst wahrscheinlich geworden war, dass sich Toxin und Antitoxin unmittelbar chemisch beeinflussen und zu einer neuen, unschädlichen Verbindung miteinander paaren, galt es, den Vorgang der Neutralisation der beiden Substanzen eingehend nach allen Richtungen zu prüfen.»*

Eine endgültige Präzisierung des Wirkungsmechanismus der Antikörper resp. Heilsera erfolgt nach dieser Theorie, wie aus dem oben Zitierten hervorgeht, nicht. Die Frage schwebt immer noch, wie diese Verbindung — Toxin-Antitoxin oder Antigen-Antikörper — zu verstehen sei. Nach unseren früheren Auseinandersetzungen ist dieselbe nun in dem Sinne zu beantworten, dass hier von einer kraft der Antikörper erfolgenden chemischen Zerstörung oder Neutralisierung der Toxine überhaupt nicht gesprochen werden kann, indem das Präzipitat je nach den Umständen bald als Antigen, bald als Antikörper reagiert.

Es steht fest, dass die im Serum schwebenden Antikörper nicht in die mit Toxinen beladenen, fixen Gewebszellen eindringen, um die dort gebundenen Toxine an Ort und Stelle der Intoxikation zu paralysieren, sondern dass sie die Toxine den vergifteten Zellen entziehen (KNORR, DÖNITZ, MADSEN, KRAUS u. AMIRADŽIBI etc., vgl. auch S. 54).

Unter Beibehaltung der Annahme EHRLICH's, dass die Antikörper mit den sessilen Rezeptoren der toxinempfindlichen höheren Zellen identisch seien, könnte aber diese Tatsache der Toxinentziehung nicht verstanden werden, indem dann ebenso gut Antikörper und Toxin auch im Zelleib selber sich verbinden könnten

und die Notwendigkeit für den Austritt dieser durchaus nicht neutralen, sondern unter den gegebenen Verhältnissen immer noch toxisch wirkenden Verbindung aus der empfindlichen Zelle nicht einzusehen wäre, da doch die freien Antikörper sich in nichts von den sessilen Rezeptoren unterschieden.

Ganz anders erscheinen diese Vorgänge im Lichte der vorerwähnten Phagozytentheorie, gemäss welcher der Schwerpunkt bei der Erklärung der Heilungsvorgänge in die durch die (nicht von den höheren Parenchymzellen stammenden) Antikörper bedingte, spezifische Aktivität (S. 419) der Phagozyten verlegt wird. Durch die Bindung zwischen Toxinen und Parenchymzellen entstehen die Krankheitssymptome; infolge der Bindung zwischen Toxinen und Antikörpern werden die ersteren besser phagozytierbar, also von den lymphatischen Zellen aufgenommen und zerstört. Das Moment der spezialisierten Phagozytenaktivität wird von den rein chemischen, humoralen Theorien gar nicht berücksichtigt.

NB. Hier ist darauf hinzuweisen, dass die Aktivität der Leukozyten (die Phagozytose) mit der sog. Serumaktivität (BAIL u. HOKE 1908, WEIL 1909 etc.) direkt nichts zu tun hat.

EHRLICH u. MORGENROTH schrieben 1900: « *Tetanusantitoxin selbst ist nach der Seitenkettentheorie nichts anderes als der in Ueberschuss erzeugte und ins Blut abgestossene Rezeptor* (der Nervenzellen). » Damit wird also gesagt, dass die Tetanusantitoxine von den Nervenzellen ins Blut abgesondert werden. Nach unserer Auffassung ist dagegen den höher differenzierten Zellen, wie z. B. Nervenzellen, die Fähigkeit der Antitoxinproduktion abzusprechen, woraus hervorgeht, dass sie sich selber gegen die Vergiftung gar nicht zu schützen imstande sind. (In diesem Sinne äusserten sich auch v. EISLER u. LÖWENSTEIN 1915, S. 348/349.)

Die lymphatischen Zellen sind dagegen im Vergleich zu den höher differenzierten Zellen schwerer zu vergiften und wenn sie auch mit Toxinen verbunden sind, so verursacht dies keine typischen Krankheitssymptome, wie es bei höher differenzierten Parenchymzellen der Fall ist. Die lymphatischen Zellen nehmen sogar die toxischen Substanzen aktiv auf und sie sind es, welche dabei die Antikörper produzieren, die, wie oben erwähnt, in der Blutbahn schweben und als wichtige Hilfsmittel zur weiteren, rascheren Phagozytose der Toxine fungieren. Es ist bei dieser

Auffassung auch gut denkbar, dass die Vergiftung höherer Zellen bis zu einem gewissen Grade indirekt die Antikörperbildung befördert, denn die Antikörper sind dazu da, die höheren Zellen rasch zu entgiften und vor weiterer Vergiftung zu schützen (Fig. 34, S. 318). Auch ist erklärt, warum die mit Antikörper gepaarten oder sogar überkompensierten antigenen Substanzen eine geringere Menge Antikörper auslösen (KRETZ, S. 149) und trotzdem einen höheren Immunitätsgrad herbeiführen als die einfachen Antigene (LEVY u. AOKI 1910, v. EISLER u. LÖWENSTEIN 1915).

Ist die Toxizität zu hochgradig, dann werden die antigenen Substanzen grösstenteils zur Vergiftung höherer Zellen verbraucht. Ist dagegen die Giftigkeit gar nicht vorhanden, dann werden die Antigene von den lymphatischen Zellen verdaut, und zwar ohne Antikörperbildung.

In dem oben erwähnten Verhalten liegt eben der Unterschied zwischen der **Immunisierung des Organismus** einerseits und der **Antikörperbildung im Serum** andererseits (vgl. S. 92, die Fussnote 2). Bekanntlich kann sich die Immuniererung eines Tieres vollziehen, ohne dass dabei Antikörper im Serum zum Vorschein kommen; denn die Immunität besteht ja vor allem in der Eigenschaft der lymphatischen Zellen, antigene Substanzen rascher und schneller zu vernichten (verdauen) als unter normalen Verhältnissen (vgl. die Definition der Immunität, S. 428). Dagegen kommt den Immunkörpern im Serum die Aufgabe zu, die Bindung der toxischen (antigenen) Substanzen mit höher organisierten Gewebszellen (z. B. Nervenzellen) zu verhindern oder die schon bestehende Bindung zu lösen, sodass die Krankheitserscheinungen nicht zum Ausbruche kommen bezw. möglichst geringfügig bleiben. Es wird also die Antikörperbildung begünstigt, wenn das Antigen einen gewissen, jedoch nicht zu hohen Grad der Giftigkeit besitzt, d. h. wenn die höheren Zellen von ihm in beschränktem Masse in Beschlag genommen werden. BRUCK (1904) äusserte sich ganz mit Recht dahin, dass *«für die Antikörperbildung nicht allein die Wirkung der haptophoren Gruppe des Toxinmoleküls, sondern auch der Reiz, der durch die toxophore Gruppe ausgelöst wird, in Betracht kommt.»*

Es müssen demzufolge bei der Vorbehandlung von Tieren zur Gewinnung der Antikörper vor allem vier Faktoren in Betracht gezogen werden: 1. Der Zeitraum, innerhalb welchem die antigenen

Substanzen einverleibt werden, 2. die Menge des Antigens, 3. der Grad der Giftigkeit des Antigens und 4. der Zustand des Individuums (die Individualität), d. h. derjenige seiner lymphatischen Zellen.[1]

Nach unserer Ansicht deutet das Auftreten von Antikörpern im Serum nur auf die adäquate Reaktion der lymphatischen Zellen gegenüber antigenen Substanzen hin. Die Bildung von Antikörpern hat gar keinen direkten Zusammenhang mit dem Zustandekommen der Bindung zwischen Toxinen und höheren Gewebszellen; sie hängt lediglich davon ab, ob antigene Substanzen als exotische Eiweisskörper von den lymphatischen Zellen aufgenommen und vernichtet werden.

Nach EHRLICH ist jede Zelle, welche imstande ist, Infektionsstoffe zu binden, auch fähig, Antikörper gegen diese Stoffe zu produzieren, was nach unserer Auffassung nicht zutreffend sein kann, indem die Eigenschaft einer Zelle, Toxin zu binden, nicht die Fähigkeit der Antikörperbildung voraussetzt (S. 407 ff.). Dieses Postulat der Seitenkettentheorie führt zu der Annahme, dass die sich mit Toxinen verbindenden Zellen a priori über eine unendlich grosse Zahl mit besonderen Spezifizitäten ausgestatteter Antikörper verfügen müssten, was der Wirklichkeit nicht entspricht, denn die Spezifizität der immunisatorischen Bindungen existiert nicht bei normalen Organismen, sondern kommt erst mit der Immunität zum Vorschein.

Bei Choleratoxinen konnte BAIL (1916) in Bezug auf die Gehirnsubstanzen keine giftneutralisierenden Wirkungen feststellen. P. Th. MÜLLER (1903) hatte das Phänomen der Paralysierung der Tetanolysine durch Pferdeserum oder Hühnereiweiss als ein «*pseudoantitoxisches*» bezeichnet (vgl. S. 413).

EHRLICH u. MORGENROTH führten 1910 ferner aus: «*Wir werden deshalb in dem Auftreten oder Nichtauftreten von Antikörpern eine Indikation zu erblicken haben auf das Vorhandensein oder Nichtvorhandensein von Rezeptoren*». Bekanntlich wurde diese Annahme durch METSCHNIKOFF (1898) und seine Schule (MARIE 1898, BESREDKA 1903, MARIE u. TIFFENEAU 1912 etc.), sowie ROUX u. BORREL (1898) widerlegt.

EHRLICH liess M. NEISSER (1900) seine Anschauung über die Vielheit der im normalen Serum vorkommenden Antikörper,

---

[1] Ueber die Individualität des Organismus (Protozoen) siehe auch die Arbeit von METALNIKOFF (1916).

die gegen alle möglichen antigenen Substanzen a priori spezifisch wirken sollen, präzisieren und hat ihr selbst 1901 im oben erwähnten Vortrage Ausdruck gegeben, «*nach der in jedem Blutserum viele Hunderte, vielleicht Tausende wirkungsfähiger Haptine vorhanden sind.*» EHRLICH bezeichnete dieselben als «*Luxusprodukte,*» und sagte dazu folgendes: «*Was soll es dem Tiere, was dem Menschen frommen, dass in ihrem Blute die verschiedensten Stoffe kreisen, welche gegen ganz heterogene Materialien gerichtet sind, die unter normalen Verhältnissen gar nicht in Frage kommen usw.*» (l. c. S. 915).

Dem gegenüber möchten wir an die Eigenschaft der lymphatischen Zellen des normalen Organismus erinnern, gegen alle möglichen Fremdkörper ihre phagozytäre Tätigkeit zu richten. Trotz dieser Eigenschaft darf nicht behauptet werden, dass diese Zellen a priori gegen Tausende von Noxen spezifisch immunisiert wären, geschweige denn, dass die lymphatischen Zellen gegenüber allen antigenen Substanzen entsprechende haptophore Gruppen besässen und also etwa Luxusfunktionen aufwiesen. Ebenso wenig wie für die lymphatischen Zellen eines normalen Organismus darf für das normale Serum das Vorhandensein von Tausenden spezifischer Antikörper angenommen werden, obgleich ein normales Serum, wie ein normaler Leukozyt, in universeller Weise gegenüber allen Noxen antagonistisch bezw. bindend wirken kann. Spezifische Antikörper verbinden sich ausschliesslich mit den entsprechenden spezifisch auf sie eingestellten Antigenen, aber gegen Antigene antagonistisch wirkende, bindende Substanzen (Antikörper im weiteren Sinne des Wortes) sind nicht immer Antikörper sui generis. Die Spezifizität, welche sowohl qualitativ, als auch quantitativ (in der Gruppenreaktion) zum Ausdrucke kommt, entsteht erst mit der Immunität. Bei Berücksichtigung dieses Kardinalargumentes immunisatorischer Vorgänge kann man nicht zu dem Schlusse gelangen, dass spezifische Antikörper präformiert existieren (vgl. S. 374 ff.)

NB. Die im normalen Serum nachweisbaren bakterienfeindlichen Serumsubstanzen lassen sich mit Antikörpern sui generis, die immunisatorisch erzeugt werden, nicht identifizieren. Nach BUCHNER (1892) kann die Bakterizidie normaler Sera durch Vermischung von zwei passenden Arten derselben, wie z. B. Hundeserum und Kaninchenserum, verloren gehen. Nach LAZARUS u. WEYL (1892) ist die Erzeugung passiver Immunität mittels des milzbrand-

feindlichen, normalen Vogelserums nicht möglich. Nach KRAUS u. CLAIRMONT (1900) lässt sich die bakterizide Wirkung inaktivierten normalen Taubenserum durch andere Normalsera nicht mehr reaktivieren.

PFEIFFER hatte die Differenz zwischen normalem und immunisatorisch-bakterizidem Serum in quantitativem Sinne aufgefasst, indem er sich folgendermassen äusserte: «*Die qualitative Verschiedenheit beider Serumarten ist durch den Mangel einer spezifischen Wirkung des normalen Serums charakterisiert*» (PFEIFFER u. KOLLE, 1896, l. c. S. 635).

LANDSTEINER u. REICH (1905, 1908) konstatierten, «*dass die Immun-Agglutinine im Vergleich zu den Normal-Agglutininen festere Verbindungen bilden,*» was in einer merklich stärkeren Spaltbarkeit der Normalserumverbindungen zum Ausdrucke kommt. Auch sind «*I-Agglutinine*» hitzebeständiger und schwerer resorbierbar als «*N-Agglutinine.*» Es kann sich dabei ebensogut um einen qualitativen als quantitativen Unterschied zwischen beiden Serumarten handeln, gleich wie beim Unterschied — um ein einfaches Beispiel zu nehmen — zwischen weissem und rotem (oder grünem, gelbem etc.) Licht. Normalsera sind weissem Lichte zu vergleichen, während die verschiedenen Immunsera den Lichtarten der verschiedenen Spektralfarben entsprechen.

Die Beobachtung von SENG (1899), dass die Diphtherieseren gegenüber den Normalseren mehr fällbare Substanzen enthalten und darum höher erhitzt werden müssen, bis alle Globuline koagulieren, und diejenige von K. TAKAKI, wonach Tetanusheilseren einen vermehrten Lipoidgehalt aufweisen, lassen sich noch nicht als Unterschiede zwischen Normal- und Heilseren bewerten.

Die Seitenkettentheorie behauptet, dass von einem Hämolysin drei Arten von Antikörpern ausgelöst werden müssen, weil das Komplement eine und der Ambozeptor zwei haptophore Gruppen besitzen. Demzufolge müssten entstehen: *a)* ein Antikomplement, *b)* ein Antikörper gegen die haptophore Gruppe des Ambozeptors für Zellrezeptoren und *c)* ein Antikörper gegen die haptophore Gruppe desselben Ambozeptors für das Komplement (EHRLICH u. MORGENROTH, 4. Mitteilung über Hämolysine, Berl. klin. Woch. 1900, Nr. 31, S. 684). EHRLICH nimmt sogar in Bezug auf den Ambozeptor das Bestehen eines dominanten Komplements und mehrerer nicht dominanter Komplemente mit je einem bindenden Arme an (EHRLICH u. MARSHALL, Berl. klin. Woch. 1902, Nr. 25, S. 585). Ferner hat nach FERRATA (1907) BRAND das Komplement weiter in zwei Komponenten, das Mittelstück und Endstück, geteilt. Darnach müsste die Seitenkettentheorie von einem Hämolysin die Fähigkeit zur Erzeugung fast unzähliger Antikörperarten fordern, indem von den bindenden Armen des Mittel- und Endstückes des dominanten und sämtlicher nicht-dominanter Komplemente je die Auslösung eines besonderen Antikörpers zu er-

warten wäre, wozu dann noch die durch die beiden Arme des Ambozeptors gebildeten Antikörper gezählt werden müssten.

Demgegenüber möchten wir folgendes bemerken: Wenn ein Hämolysin z. B. durch ein Kaninchenserum dargestellt wird, dann wird durch dasselbe lediglich ein Antikaninchenserum ausgelöst, welches gegen alle Kaninchenseren (Kanincheneiweiss) und somit auch gegen deren serologische Eigenschaften antagonistisch bindend wirkt. Wenn aber die beiden Komponenten (Ambozeptor und Komplement) eines Hämolysins von zwei Tierarten stammen, wenn z. B. der Träger des Ambozeptors ein Kaninchenserum, derjenige des Komplements ein Meerschweinchenserum ist, dann werden dadurch zwei Arten von Antikörpern erzeugt, deren eine gegen Kaninchen-, deren andere gegen Meerschweineiweiss gerichtet ist. Andere Antikörper werden nicht ausgelöst.

Es werden demnach auf diese Weise weder «Antikomplement» («Antialexin»), noch «Antiambozeptor» («Antisensibilisator», «Antiimmunkörper»), «Antiagglutinin», «Antipräzipitin» oder «Antiantitoxin» sui generis im Speziellen ausgelöst, sondern einfach Sera mit Antieiweisscharakter erzeugt. Dabei wird die Eigenart eines solchen Antieiweisserums bald in der Funktion als Antikomplement, bald in jener als Antiambozeptor, als Antiagglutinin etc. zum Ausdrucke gelangen, je nachdem die Komplement-, Ambozeptor-, Agglutininnatur etc. mit jenem Eiweiss (Serum), gegen welches das Antieiweisserum gerichtet ist, verbunden ist.

METSCHNIKOFF (1900) gewann durch Vorbehandlung von Meerschweinchen mittels Kaninchenspermatozoen ein Antikaninchensperma-Meerschweinchenserum. Ferner behandelte er Kaninchen mit diesem Antiserum (Spermotoxin) und fand, dass sich sodann ein «Antispermotoxin« ergab. Dasselbe ist also ein Anti-Antikörper, welcher gegen das Antikaninchensperma-Meerschweinchenserum gerichtet ist.

Gemäss der Seitenkettentheorie müsste sich das Spermotoxin zunächst mit den Rezeptoren der Kaninchenspermatozoen verankern, sodass das «*nach einer Anzahl von Phasen (Bindung, Ueberregeneration, Abstossung)*»[1] von den geschädigten Spermatozoen weiter Antispermotoxin produziert würde. Das hat jedoch nicht zugetroffen; denn nicht nur normale, sondern auch kastrierte Kaninchen erzeugten Antispermotoxin.

[1] EHRLICH, Gesammelte Arbeiten zur Immunitätsforschung 1904, S. 139.

Die Erklärung für diese Tatsache gestaltet sich nach unserer Auffassung folgendermassen: Das Spermotoxin ist nichts anderes als Meerschweinchenserum, welches im Körper von Kaninchen als körperfremdes Eiweiss von den lymphatischen Zellen aufgenommen und verdaut wird, infolgedessen ein Antimeerschweinchen-eiweiss-Kaninchenantikörper, welcher alle Qualitäten des Meerschweinchenserums paralysieren kann, im Blute entsteht.

BORDET (1900) konstatierte eine analoge Tatsache und berichtete folgendes: « *On peut préparer une antitoxine active vis-à-vis d'un sérum hémolytique. Cette antitoxine manifeste une propriété antisensibilisatrice et une propriété antialexique.* » Dies sagt uns, dass es sich dabei um nichts anderes als ein Antieiweiss-Serum handelt.

EHRLICH u. MORGENROTH (1901) und PFEIFFER u. FRIEDBERGER (1902) meinten, dass die Auslösung der Anti-Antikörper überhaupt sehr schwer resp. fraglich sei. KRAUS u. EISENBERG (1902) stellten sodann fest, dass Immunsubstanzen wie das Diphtherieantitoxin, Typhusagglutinin im Tierkörper keine Gegensubstanzen hervorzurufen imstande sind.

In einem solchen Falle müsste man gemäss der Seitenkettentheorie jeweilen die Auslösung von Diphtherietoxin durch Diphtherieheilserum, von Typhustoxin durch Typhusagglutinin erwarten. Man gewinnt jedoch keine Toxine, sondern bloss Antieiweiss-Sera. Wenn der Träger des Diphtherieantitoxins oder Typhusagglutinins ein Pferdeserum ist, dann werden dadurch bloss Antipferdeeiweiss-Sera erzeugt, was durch DEHNE u. HAMBURGER konstatiert wurde (vgl. S. 157). KRAUS u. PŘIBRAM (1905) und v. EISLER u. TSURU (1910) bestätigten später diesen Befund (vgl. S. 322). Wenn also WASSERMANN (1901) seinerzeit Meerschweinchen « *mit Antikomplement vorbehandelt, aber alsdann weder eine konstante deutliche Vermehrung ihrer Komplemente, noch eine erhöhte Resistenz oder einen besseren Heilungs-Koeffizienten mit Regelmässigkeit und Sicherheit konstatieren* » konnte, so ist dies nach unserer vorerwähnten Auffassung so zu verstehen, dass es kein « *Antikomplement* » sui generis gibt, welches im Tierkörper etwa « *Komplement* » auslösen könnte, sondern eben bloss Antikörper, welcher unter anderem auch Komplementcharakter aufweisendes, antigenes Eiweiss bindet.

Die seinerzeit von EHRLICH u. MORGENROTH (1901) und MORGENROTH u. SACHS (1902) beschriebenen Antiimmunkörper und Antikomplemente waren nichts anderes als Antieiweiss-Seren, welche die Immunkörper- resp. Kompementqualität besitzenden Eiweisskörper paralysieren (l. c., vgl. auch Gesam. Arbeiten zur Immunitätsforschung 1904, S. 155 ff, 173 ff und 368 ff).

Die Untersuchungsergebnisse von MORESCHI (1905) über die «*Antikomplemente*» lauten dahin, dass das Verhalten zwischen *Komplement* und *Antikomplement* nichts anderes als das zwischen Antigen und Antikörper (d. h. Eiweiss und Antieiweiss) ist, durch deren Verbindung einerseits das Komplementeiweiss paralysiert, andererseits kraft der entstandenen Antigen-Antikörperverbindung das Komplement wiederum energisch absorbiert wird. In diesem Falle summieren sich also zwei Vorgänge: 1. die Bindung des Komplementeiweisses durch Antieiweisskörper und 2. die Ablenkung (Absorption) des Komplements durch die Antigen-Antikörperverbindungen, die beim sub 1 erwähnten Vorgang entstehen.

STRENG (1909) hatte das Vorhandensein der Antialexine (der Antikomplemente) in Frage gestellt und das Bestehen dreier Möglichkeiten erörtert, nämlich, dass es sich dabei um 1. allgemeine Alexinablenkung, 2. echtes Antialexin und 3. um das Antieiweiss, an dem eben die Alexinwirkung haftet, handeln könnte.

Toxine, Bakterien, Ambozeptoren, Komplemente, Antikörper etc. werden in erster Linie als exotische Eiweisskörper von den lymphatischen Zellen aufgenommen und weiterbearbeitet, wobei hauptsächlich gegen die Eiweissnatur derselben gerichtete Antikörper erzeugt werden. Solange die Arteigenschaft der Eiweisskörper besteht, werden vor allem gegen diese fungierende Antikörper ausgelöst. Für die Antikörperbildung im qualitativen Sinne ist es daher im allgemeinen ziemlich gleichgültig, ob Toxine, Ambozeptoren, Komplemente etc. vor der Einspritzung in den Tierkörper gekocht und somit ihrer biologischen Spezialeigenschaften (Toxizität, Komplementwirkung etc.) beraubt werden, weil ja dabei lediglich die Arteigenschaft der Eiweisskörper in Betracht fällt, welche dadurch nicht verloren geht.

Wenn es Tatsache ist, dass Toxoide sowie Toxine gleich fähig sind, die Auslösung der Antikörper zu veranlassen, so kann dies durch die Annahme erklärt werden, dass die lymphatischen Zellen alle antigenen Substanzen hauptsächlich als exotische Eiweisskörper vernichten. Ein einziger «quantitativer» Unterschied für die Erzeugung der Antikörper beim Gebrauch von Toxinen und Toxoiden[1] kann nur darin zu erblicken sein, dass durch die Toxine in einer geeigneten Dosis zugleich höhere Gewebszellen

[1] Toxoide stellen wir uns theoretisch als ganz ungiftig vor.

vergiftet werden und dieser Umstand dann den lymphatischen Zellen Veranlassung zur energischeren Produktion der Antikörper zwecks Befreiung der höheren Zellen von den Toxinen gibt, welche Notwendigkeit bei der Aufnahme von Toxoiden allein durch den Organismus nicht besteht.

Nach der obigen Auffassung über die Antikörperproduktion lässt sich wohl annehmen, dass die Behandlung des Organismus mittels der Toxoide, der gekochten Eiweisskörper oder der mit Antikörpern gepaarten Antigene (wobei die Intoxikation höherer Zellen aufs minimalste beschränkt ist) im Vergleich zur Injektion von Toxinen, nicht sensibilisierten Vakzinen etc. eine geringere Menge von Antikörpern im Serum herbeiführt und dass trotzdem dem betreffenden Organismus nicht minderwertige immunisatorische Eigenschaften zu vindizieren sind. Dadurch wird die Tatsache erst begreiflich, dass der Gehalt der Immunkörper im Serum nicht als einziger Masstab für die Immunität gelten darf, und dass vorbehandelte Organismen ohne nachweisbare Immunkörper im Blutserum doch immun sein können (vgl. S. 92, die Fussnote 2).

Nach der oben erwähnten Anschauung müssen die antitoxischen und die bakteriziden Sera insofern gemeinschaftliche Eigenschaften besitzen, als sie gegen eine spezifische Eiweisssubstanz gerichtete Antieiweissera darstellen (vgl. S. 331). Durch die obige Auffassung wird auch der enge Zusammenhang zwischen Agglutinogenen, Lysinogenen, Präzipitinogenen etc. einerseits und Agglutininen, Lysinen, Präzipitinen andererseits verständlich (vgl. S. 381). Es ist also auch möglich, dass durch Injektion von Milch, Serum, Sperma, Epithelien, Hämoglobin, Stromata etc. unter anderem auch spezifische hämolytische Antisera, Antiambozeptor, Antialexin etc. erzeugt werden können (v. DUNGERN 1899, BORDET 1900, 1904, MOXTER 1900, EHRLICH u. MORGENROTH 1900, NOLF 1900, SCHÜTZE 1900, GENGOU 1902, P. TH. MÜLLER 1902, MORGENROTH 1902, KLEIN 1905 etc.

NB. Für die Erklärung der Tatsache, dass Antieiweiss-Sera bald mehr mit Lysinen, bald mehr mit Agglutininen etc. ausgestattet sind, d. h. dass man auf der Basis der Artspezifizität noch verschiedene Unterarten von Partialspezifizitäten zu unterscheiden hat (S. 373), bedarf es noch weiterer Untersuchungen.

ALTMANN (1912) gewann durch Vorbehandlung von Tieren mit ziegenambozeptorbeladenen Kaninchenerythrozyten ein Antiziegenserum, wodurch die Antigenqualität des Ambozeptors als Ziegeneiweiss nachgewiesen wurde.

XIII.

Die Koktopräzipitinogene (-immunogene) des Pockenerregers.

A. Die Präzipitation bei Seren der Pockenrinder.

Bei der «Abimpfung» einer Kuh verschafften wir uns 4.0 g der reifen, frischen Kuhpockenlymphe, vermischten dieselbe mit 20.0 ccm physiologischer Kochsalzlösung, hielten das Gemisch 48 Stunden bei Zimmertemperatur und dann 20 Minuten lang im siedenden Wasserbade. Durch Kerzenfiltration des Dekoktes erhielten wir eine wasserklare Flüssigkeit (Filtrat Nr. 1). Der Rückstand des Dekoktes wurde wieder mit 20.0 ccm Kochsalzlösung im Wasserbade gekocht und zwar diesmal 30 Minuten lang, worauf die Kerzenfiltration des Dekoktes folgte (Filtrat Nr. 2.)

Zur Kontrolle diente ein filtriertes Dekokt einer normalen Mesenterialdrüse des Rindes (1 : 5). Als Antisera zogen wir die Sera einiger abgeimpfter Kühe heran, die wir vom etwa 7 bis 10 Tage nach der Impfung entnommenen Blute, das zu einem anderen Zwecke bereits defibriniert worden war, gewannen. Die Sera wurden nach 3-tägiger Aufbewahrung im Eisschrank verwendet.

1. Schichtprobe.

Tabelle 183.

Reaktionssubstanzen		Ausfall der Schichtprobe				
		sofort	5 Min.	15 Min.	1 Std.	17 Std.
Pockenrinderserum	Filtrat Nr. 1 . .	0	+	++	+++	ND
»	Dekoktfiltrat der normalen Lymphdrüse	0	0	0	0	0
Normalrinderserum	Filtrat Nr. 1 . .	Schleier	Schleier	±	0	0
»	NaCl-Lösung . .	Schleier	Schleier	±	0	0

Das zur Verwendung gelangte Normalserum war über vier Wochen alt und schlecht aufbewahrt, weshalb der verdächtige Schleier sichtbar wurde. Derselbe hat sich mit der Zeit bis zu einem gewissen Grade verstärkt, ist jedoch innerhalb einer Stunde verschwunden, währenddem sich die spezifischen Ringe mit der Zeit immer mehr verstärkt haben. Am darauffolgenden Morgen, etwa 17 Stunden nach der Schichtung, fanden wir an Stelle der Ringe geringfügige Niederschläge, welche sich meistens zirkulär an der Glaswand, wo sich

die beiden Flüssigkeiten berührten, gebildet hatten. Die Schichtproben waren beim Filtrat Nr. I noch bis zur Verdünnung 1 : 4 innerhalb einer Stunde deutlich positiv, wobei das Antiserum immer in unverdünntem Zustande verwendet wurde. Unter 5 zu der obigen Untersuchung herangezogenen Antiseren ergaben bloss zwei deutliche Ringe.

2. Präzipitometrie.

a) Bindungsmodus erster Ordnung.

Das Ergebnis ist in Tabelle 184 enthalten:

Tabelle 184.

Reaktionssubstanzen		Präzipitatmenge
Antiserum	Filtrate Nr. I	
0.3	0.3	1.6
0.3	0.6	2.0
0.3	0.9	2.4
0.3	0.95	2.4

b) Bindungsmodus zweiter Ordnung.

Der Befund war folgender:

Tabelle 185.

Reaktionssubstanzen		Präzipitatmenge
Filtrat Nr. I	Antiserum	
0.2	0.2	0.8
0.2	0.4	2.0
0.2	0.6	2.4
0.2	0.8	3.0
0.2	1.0	3.0 (?)

Die Präzipitatmenge (3.0), welche beim Vermischen von 0.2 ccm Antigen und 1.0 ccm Antiserum erhalten wurde, dürfte aus akzidentellen Gründen zu klein ausgefallen sein.

3. Zusammenfassung und Deutung der vorerwähnten Versuchsergebnisse.



1. Im Serum der mit Kuhpockenlymphe geimpften Rinder konnten in einigen Fällen Präzipitine nachgewiesen werden, welche mit dem Dekokte der Kuhpockenlymphmasse Präzipitate geben. Dabei wurden annähernd die Bindungsverhältnisse sowohl der ersten, als auch der zweiten Ordnung konstatiert.

2. Die Dekokte von normalen Lymphdrüsen, also ungiftigem Eiweiss, ergaben keine Präzipitation. Daraus muss geschlossen werden, dass es sich bei der obigen Präzipitation um ein giftiges Antigen mikrobiotischer Natur handelt, denn ungiftige Eiweisskörper nichtbakterieller Natur verlieren infolge der Koktion die Eigenschaft, mit homologen Antikörpern Präzipitat zu bilden.[1]

3. Die Quelle der Präzipitinogene bei der vorerwähnten Präzipitation muss sowohl im supponierten Pockenerreger, als auch in den übrigen, ganz anderen Mikroben, welche ausser dem ersteren in der Pockenlymphe vorkommen können, gesucht werden. (Auf Grund der nachstehenden Untersuchungsergebnisse sind wir jedoch zu der Ueberzeugung gelangt, dass diese Reaktion auf die für die Pockenerreger charakteristischen Reaktionssubstanzen zurückgeführt werden muss).

NB. Da in der Regel Präzipitine bei natürlichen Infektionen kaum im Serum nachweisbar werden, sondern im allgemeinen nur durch künstliche energische Vorbehandlung hervorgerufen werden können (vgl. S. 344), so ist es gut zu verstehen, dass von den fünf Pockenrindern nur zwei dieselben im Blute aufwiesen; denn die Kuhpockenimpfung ist als nicht sehr energische künstliche Infektion einzuschätzen. Die diesbezüglichen Beobachtungen von M. FREYER (1904) und früheren Autoren brachten keine sicheren Resultate (l. c. S. 273 und 281).

B. Die Immunisierung von Kaninchen mittels Pockenrinderblutdekoktes.

1. Gewinnung des Antigens.

Das defibrinierte Blut von 5 abgeimpften Rindern wurde je in der Menge von 30—40 ccm in einem Kolben vereinigt, 1:5 mit physiologischer Kochsalzlösung versetzt und während einer Stunde im siedenden Wasserbade gehalten. Das Dekokt wurde dann durch ein gewöhnliches Papierfilter geschickt, wodurch eine

[1] Dabei sind die Befunde von BAIL u. HOKE (1908), wonach normales Rinderserum einerseits eine Hemmung der Präzipitation bewirkt, andererseits mit Choleraextrakten Präzipitat gegeben hätte, zu berücksichtigen. Auch hatte BAIL (1904) bei Milzbrandinfektion durch Vermischung des Serums der infizierten Tiere mit der Oedemflüssigkeit der Infektionsstelle spezifische Präzipitate nachgewiesen (l. c. S. 271), was auf die Möglichkeit hinweist, dass präzipitierende Antiseren auch bei der künstlichen resp. natürlichen Infektion (ohne besonders intensiv getriebene Vorbehandlung) wenn auch selten doch zeitweise gebildet werden können.

leicht bräunlich gefärbte, klare Flüssigkeit erhalten wurde. Für eine längere Aufbewahrung des Filtrates versetzte man dasselbe mit 0.4 % Karbolsäure.

Gemäss den vorerwähnten Untersuchungen müssen in diesem Filtrate zwei antigene Substanzen enthalten sein: 1. Koktoimmunogene von Rindereiweiss und 2. Koktoimmunogene von Pockenerregern[1] oder Pockengiften[2] (vgl. Fig. 39, S. 369, sowie Fig. 47, S. 460). Da bei diesem Filtrate die spezifischen Antikörper resp. Antikörper im weiteren Sinne des Wortes durch Siedehitze vernichtet worden sind und darum die antigenen Substanzen sich in einem isolierten Zustande darin befinden, so eignet sich dieses Impfmaterial am besten zur Erzeugung der Antikörper (vgl. die Diskussion über die Spezialisierung antigener Substanzen durch die Siedehitze, S. 401, sowie diejenige über die Antikörperproduktion, S. 431).

2. Herstellung des Antiserums (Protokollauszug).

Kaninchen Nr. 85, Körpergewicht = 2580 g.

8. VI. Probeblutentnahme für Kontrollversuche. Intravenöse Einspritzung von 1.0 ccm des oben erwähnten Filtrates. Die im Laufe dieses Monats erfolgten weiteren Injektionen waren folgende: 2.0 ccm am 10., 3.0 ccm am 22., 5.0 ccm am 24., 10.0 ccm am 25., 10.0 ccm am 27. und 12.0 ccm am 29. VI.

Die gesamte Menge der injizierten antigenen Flüssigkeit beläuft sich somit auf 43.0 ccm.

10. VII. Probeblutentnahme. Befund negativ. Einspritzung desselben Filtrates: 5.0 ccm intraperitoneal, 5.0 ccm intravenös.

---

[1] Nach L. PFEIFFER (1903) soll das Kontagium am 6.—7. Tage nach der Epithelinfektion in die Blutbahn übertreten (l. c. S. 456).

[2] Nach der Behauptung von v. PROWAZEK und seinen Mitarbeitern (z. B. YAMAMOTO, MIYAJI etc.) betreffend die Vakzineimmunität, dass sich das Virus ausschliesslich in den Epithelzellen aufhält und somit «*eine reine histogene Hautimmunität*» herbeiführt, müsste angenommen werden, dass überhaupt keine Antikörper, welche gegen den Pockenerreger gerichtet sind, im Serum vorkommen und auch keine Antigene (weder der Erreger noch seiner Giftstoffe) in die Blutbahn übergehen, eine Ansicht, die mit unserer Auffassuag über das Wesen der Immunität, wobei die lymphatischen Zellen die Hauptrolle spielen, nicht übereinstimmt (vgl. S. 308—330, sowie S. 425—428).

11. VII. Probeblutentnahme. Befund negativ. (Unsere oben erwähnte Schlussfolgerung liess uns jedoch die Vorbehandlung des Tieres fortsetzen). 12.0 ccm intravenös.

20. VII. Körpergewicht 2300 g; Abnahme von 280 g seit dem Beginn der Vorbehandlung (42 Tagen), 15.0 ccm intravenös.

26. VII. Seit dem 10. VII., also innerhalb 2 Wochen, wurden noch 37 ccm der antigenen Flüssigkeit einverleibt. Somit bekam das Tier im ganzen 80 ccm des Impfmaterials. Probeblutentnahme. Das Serum ergibt prompt eine sehr deutliche Präzipitation nicht nur mit dem Ausgangsmaterial, sondern auch mit dem Dekoktfiltrate der Kuh- und Kaninchenpockenlymphe, während bei den nötigen Kontrollversuchen die Präzipitation ganz ausbleibt. Näheres darüber wird unten mitgeteilt.

1. VIII. An einer weissen Stelle der Rückenhaut des Versuchstieres werden die Haare abrasiert, die Hautstelle mit Seife gewaschen und nach dem Trocknen mit Kuhpockenlymphe geimpft.

Zu gleicher Zeit werden zwei frische Kaninchen als Kontrolltiere auf die gleiche Weise geimpft.

4. VIII. Drei Tage nach der Impfung. Man sieht eine leichte Rötung und Anschwellung der Impfstellen sämtlicher Tiere.

7. VIII. Beim vorbehandelten Kaninchen sind zwei miliare, mit vertrockneten Krusten bedeckte Pusteln sichtbar. Sonst ist die Haut von den bei der Impfung verursachten oberflächlichen Kratzwunden ganz geheilt.

Bei den Kontrolltieren ist der Befund ein ganz anderer. An den Impfstellen sind mehrere verkrustete, meist hirsekorngrosse Pusteln (Ausschläge) mit rötlichen, angeschwollenen Höfen sichtbar. Am 11. VIII, also am 11. Tage nach der Impfung, werden die Krusten von den Kontrolltieren abgeschabt. Dieselben lassen sich wie die Scutula bei Favus entfernen und hinterlassen in der Haut ganz kleine Dellen ohne Blutung.

Die Krusten werden 1:5 mit Kochsalzlösung während $^1/_2$ Stunde im Wasserbade gekocht. Das Dekokt wird durch ein gewöhnliches Papierfilter geschickt, wobei eine farblose, wasserklare Flüssigkeit erhalten wird: « Kaninchenpockenlymphdekokt ».

11. VIII. Körpergewicht des vorbehandelten Kaninchens 2500 g. Entblutung.

3. Die Untersuchung des Antiserums.

a) Schichtprobe.

Zu diesem Zwecke wurden als antigene Testflüssigkeiten (Präzipitinogene) Dekoktfiltrate vorbereitet: 1. vom Pockenrinderblut; 2. vom Normalrinderblut; 3. von der Kuhpockenlymphe (Filtrat Nr. II); 4. von einer normalen Mesenteriallymphdrüse des Rindes; 5. von der Kaninchenpockenlymphe; 6. vom Normalkaninchenblut und 7. vom Inhalt eines Hautabszesses des Kaninchens.

Zur Herstellung der Dekoktfiltrate wurden die Substanzen 1:5 mit physiologischer Kochsalzlösung versetzt und ½ Stunde gekocht, woran sich die Filtration durch ein gewöhnliches Papierfilter anschloss.

Bei den in Tabelle 186 zusammengestellten Schichtproben kamen sowohl die Originalflüssigkeiten, als auch die 1:10 mit physiologischer Kochsalzlösung hergestellten Verdünnungen derselben zur Verwendung.

Tabelle 186.

Antigene Dekoktfiltrate von	Verdünnung	Ausfall der Schichtprobe			
		sofort	15 M.	60 M.	17 St.
Pockenrinderblut	Orig.	±	+	+ +	ND. mässig
	1:10	+	+ +	+++	ND. viel
Normalrinderblut	Orig.	0	±	+	0
	1:10	0	±	+	0
Kuhpockenlymphe (Filtrat Nr. II)	Orig. *	+*	+++* DR.	+++* DR. ND.	ND. viel
	1:10	+	+++	+++ ND.	ND. viel
Rinderlymphdrüse	Orig. / 1:10	0	0	0	0
Kaninchenpockenlymphe	Orig.	±	+	+++	ND. viel
	1:10	+	+	+++	ND. viel
Normalkaninchenblut	Orig. / 1:10	0	0	0	0
Hautabszessinhalt eines Kaninchens	Orig. / 1:10	0	0	0	0

Parallele Untersuchungen mit dem vor der Behandlung entnommenen Serum (vom 8. VI.), sowie mit den Normalseren anderer Kaninchen fielen total negativ aus. Die Intensität der Ringbildung mit den Dekoktfiltraten, in welchen das Vorhandensein der Pockenantigene anzunehmen ist, war gegen jede Erwartung erstaunlich gross.

* Das Doppelringphänomen (DR.) war nur bei dieser Probe nachweisbar.

Befund der Ringbildung.

Die mittels des Dekoktes der Kuhpockenlymphe (des Filtrates Nr. II, siehe Tab. 186) zu erzeugende Ringbildung fiel, wie aus der obigen Tabelle ersichtlich, so deutlich und stark aus, dass sich ihr Aussehen in kurzer Zeit auffallend veränderte. Unmittelbar nach der Schichtung der Reagentien wird an der Berührungsfläche der beiden Flüssigkeitsschichten eine leicht bläulich-weisse, homogene, ganz dünne Scheibe sichtbar, welche innerhalb 15 Minuten an Dicke fortwährend zunimmt und in zwei dicht aufeinander liegende Blätter geteilt erscheint (Fig. 46, A). 30 Minuten nach der Schichtung haben sich die beiden Blätter verbreitert, wobei die obere Scheibe aus viel feineren Körnchen (Präzipitaten) besteht als die untere, welch' letztere durch grobkörnige Beschaffenheit ausgezeichnet ist. Während die obere noch an ihrer früheren Stelle bleibt, hat sich die untere als Ganzes etwas gesenkt, sodass dazwischen nunmehr eine helle körnchenfreie Zone sichtbar wird (Fig. 46, B). Beide Scheiben (Ringe) zeigen dann mit der Zeit nach unten konkave Flächen.

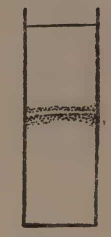


Fig. 46, A



Fig. 46, B

Eine Stunde nach der Schichtung ist die helle Spalte zwischen beiden Scheiben noch deutlich sichtbar, indem die Konkavität der unteren Scheibe stärker zugenommen hat als die der oberen. Die Körnchen, welche die untere Scheibe charakterisieren, sind stellenweise konfluiert und zum Teil noch weiter nach unten gesunken, sodass mehrere zapfenartige Ausläufer von der Scheibe herabhängen. Die mit feineren Körnchen versehene obere Scheibe weist zu dieser Zeit ein noch fast unverändertes Aussehen auf (Fig. 46, C).



Fig. 46, C

Am andern Morgen, also etwa 17 Stunden nach der Schichtung, zeigen sich sowohl am Boden als auch an der Wandung der Eprouvette die Niederschläge, während die obere Scheibe (der obere Ring) etwas an Dicke abgenommen und verschwommene Konturen erhalten hat oder in manchen Fällen auch gar nicht mehr erkennbar ist.

Was die Niederschläge anbetrifft, so befindet sich ein grosser Teil derselben auf dem Boden der Eprouvette, während sie sich

in kleinerer Menge auch an der Stelle der Glaswand, wo die zwei Schichten der Reagentien sich berührten, niederzusetzen pflegen, sodass man die Berührungsstelle der Reagentien nachträglich noch ungefähr erkennen kann.

NB. In manchen Fällen, in welchen die Reaktion wegen der starken Verdünnung der Reaktionssubstanzen überhaupt eine sehr schwache ist, sieht man einen Ring erst 17 Stunden nach der Schichtung, welcher dann gewöhnlich weit oberhalb der eigentlichen Berührungsstelle der Reagentien erscheint. Der Kürze halber bezeichnen wir denselben als « Morgenring » (vgl. S. 8). Morgenringe zeichnen sich durch ihre schmale, scharf abgegrenzte Erscheinung vor anderen Trübungen aus.

b) Präzipitometrie.

1. Versuch.

Das Antiserum und Antigen wurden jeweilen in der Menge von 0.3 ccm vermischt. Als antigene Substanzen wurden die obigen Testflüssigkeiten (1 : 10) verwendet. Das Ergebnis ist in Tabelle 187 enthalten.

Tabelle 187.

Antigene Dekoktfiltrate von	Präzipitatmenge	Differenz
Pockenrinderblut	3.5	1.5
Normalrinderblut	2.0	—
Kuhpockenlymphe (Filtrat Nr. II) . . .	4.5	2.5
Rinderlymphdrüse	2.0	—
Kaninchenpockenlymphe[1]	3.3	3.3
Hautabszessinhalt eines Kaninchens .	0.0	—
Normalkaninchenblut	0.0	—

In der relativ grossen Präzipitatmenge, welche sich bei Verwendung von Dekoktfiltraten normalen Rinderblutes oder der normalen Rinderlymphdrüse ergeben hat, dokumentiert sich eine Zustandsspezifizität ungiftigen Eiweisses, welche also bei einer lang fortgesetzten Vorbehandlung mittels gekochter Eiweisskörper, wie sie im obigen Versuche durchgeführt wurde, in prägnanter Weise in die Erscheinung treten kann (vgl. S. 400). Dabei ist anzunehmen, dass sich

[1] Ein weiteres, Interesse bietendes Testmaterial müsste hier noch humanisierte Pockenlymphe oder Menschenpockenlymphe darstellen.

vor allem und vor dem Zustandekommen der Zustandsspezifizität die Artspezifizität entwickelt, wie das auch in Tabelle 189 beim Rindernormalserum in der Dosis von 0.15 ccm deutlich zum Ausdruck kommt.

Indessen lassen sich unsere Befunde ohne die Annahme der Zustandsspezifizität auch dem Umstande zuschreiben, dass durch die forcierte Vorbehandlung der (artspezifische) Antikörper (ohne Zustandsspezifizität) in einer so grossen Menge produziert wurde, dass das sonst kaum wirksame Koktopräzipitogen (ungiftiger Eiweisskörper) nunmehr imstande ist, damit eine deutlich nachweisbare Präzipitatmenge zu erzeugen. Aus dieser Erklärungsweise, die uns viel plausibler erscheint als die erste, geht hervor, dass der sogenannten Zustandsspezifizität überhaupt keine eindeutig charakterisierte Begriffsbestimmung zukommt.

2. Versuch.

Das Antiserum wurde bei diesem Versuche 1:4 mit Kochsalzlösung verdünnt und davon jeweilen 0.3 ccm verwendet. Als antigene Substanzen dienten 0.3 ccm der originalen Dekoktfiltrate. Nur das Dekoktfiltrat der Kuhpockenlymphe (Filtrat Nr. II) wurde noch weiter 1:4 mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt.

Der Befund ist in Tabelle 188 wiedergegeben.

Tabelle 188.

Antigene Dekoktfiltrate von	Präzipitatmenge
Pockenrinderblut	1.2
Normalrinderblut	Spur
Kuhpockenlymphe (Filtrat Nr. II)	1.0
Rinderlymphdrüse	Spur
Kaninchenpockenlymphe	0.7
Hautabszessinhalt vom Kaninchen	0.0
Normalkaninchenblut	0.0

3. Versuch.

Es wurden je 0.4 ccm des unverdünnten Antiserums und 0.3 ccm der obigen antigenen Testflüssigkeiten (1 : 10) vermischt. Zum Vergleich wurde auch ein frisches normales Rinderserum als Antigen herangezogen. Ueber die Versuchsergebnisse gibt Tabelle 189 Aufschluss.

Tabelle 189.

Antigene Dekoktfiltrate von	Präzipitatmenge	Differenz
Pockenrinderblut	8.0	5.0
Normalrinderblut	3.0	—
Kuhpockenlymphe	6.0	3.0
Normalrinderserum, 0.015 ccm	2.0	—
Normalrinderserum, 0.15 ccm	17.0	—

Kontrolle. Mit dem normalen Serum des Kaninchens ergaben die oben erwähnten antigenen Substanzen absolut keine Niederschläge.

4. Die Prüfung der vorerwähnten antigenen Testflüssigkeiten durch Antirinderkaninchenserum.

Zur Kontrolle sollte das Verhalten der bei den obigen Untersuchungen herangezogenen antigenen Testflüssigkeiten (Dekoktfiltrate) gegenüber einem einfachen Antirindereiweiss-Kaninchenserum geprüft werden. Zu diesem Zwecke diente das Antiserum jenes Kaninchens (Nr. 60, S. 382), welches mittels eines Dekoktes von normalem Rinderblute vorbehandelt war.

1. Versuch.

Zur präzipitometrischen Untersuchung wurden je 0.4 ccm des unverdünnten Antiserums und 0.3 ccm der auf Tabelle 186, S. 444, angegebenen Testflüssigkeiten vermischt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 190 wiedergegeben.

Tabelle 190 (vgl. Tab. 186).

Antigene Dekoktfiltrate von	Verdünnung	Ausfall der Schichtprobe				Präzipitatmenge
		sofort	15 M.	3 Std.	17 Std.	
Pockenrinderblut	Orig.	±	0	0	0	Spur
	1 : 10	+	+	+	0	—
Normalrinderblut	Orig.	±	0	0	0	0.0
	1 : 10	±	±	±	0	—
Kuhpockenlymphe (Filt. Nr. II)	Orig.	±	0	0	0	1.5
	1 : 10	±	0	0	0	—
Rinderlymphdrüse	Orig.	±	0	0	0	2.0
	1 : 10	±	0	0	0	—
Kaninchenpockenlymphe	Orig.	0	0	0	0	0.0
	1 : 10	0	0	0	0	0.0
Rinderserum (Kontrolle)	1 : 50	++	+++	++ ND.	ND. viel	6.3

Aus den obigen Ergebnissen geht deutlich hervor, dass sich Pockenrinderblutdekokt und Normalrinderblutdekokt gegenüber Antirindereiweiss-Serum präzipitatorisch gleich verhalten. Es hat sogar mit diesem Antiserum das Dekokt der normalen Rinderlymphdrüse mehr Präzipitat produziert als das Dekokt der Kuhpockenlymphe.

Aus dem obigen Versuche geht auch die wichtige Tatsache hervor, dass das Dekokt der Kaninchenpockenlymphe keine Spur von Rindereiweiss enthält, das von der für die Impfung des Kaninchens verwendeten Rinderpockenlymphe hätte herrühren können.

2. Versuch.

Dieser Versuch stellt eine Wiederholung des vorigen dar, mit dem Unterschied, dass eine etwas kleinere Menge der Reaktionssubstanzen verwendet wurde. Die Ergebnisse der Präzipitometrie sind in Tabelle 191 enthalten.

Tabelle 191.

Antigene Dekoktfiltrate von	Verdünnung	Menge	Antiserummenge	Präzipitatmenge
Pockenrinderblut	1 : 10	0.3	0.3	2.0
Normalrinderblut	1 : 10	0.3	0.3	3.0
Kuhpockenlymphe (Filtrat Nr. II)	1 : 10	0.3	0.3	2.0
Rinderlymphdrüse	1 : 10	0.3	0.3	2.5
Kaninchenpockenlymphe	1 : 10	0.3	0.3	0.0
Normalrinderserum (Kontrolle) .	1 : 50	0.3	0.3	6.0

3. Versuch.

Von jeder im obigen Versuch (2) verwendeten, 1:10 verdünnten Testflüssigkeit stellten wir mit Kochsalzlösung die weitere Verdünnung 1 : 10 (also 1 : 100 des originalen Dekoktes) her und benutzten davon 0.5 ccm für die Präzipitometrie, sodass die absolute Menge des Antigens (Lymphe, Blut, Drüse etc.) ausser der Kuhpockenlymphe (Filtrat Nr. II) 0.001 ccm resp. 0.001 g betrug. In gleicher Dosis nahmen wir zum Zwecke der Kontrolle auch das Dekoktfiltrat des Normalrinderserums als Antigen. Der Befund ist in Tabelle 192 enthalten.

Tabelle 192.

Antigene Dekoktfiltrate von	Verdünnung der Substanz	Menge	Antiserummenge	Präzipitatmenge
Pockenrinderblut	1:500	0.5	0.3	4.0
Normalrinderblut	1:500	0.5	0.3	4.0
Kuhpockenlymphe (Filtrat Nr. II)	stärker als 1:1000	0.5	0.3	3.0
Rinderlymphdrüse	1:500	0.5	0.3	3.5
Normalrinderserum	1:500	0.5	0.3	4.0
Kaninchenpockenlymphe . . .	1:500	0.5	0.3	0.0
Normalrinderserum (Kontrolle) .	1:500	0.5	0.3	7.5

Die Befunde der Tabellen 186 bis 189 vergleiche man mit denjenigen der Tabellen 190 bis 192.

5. Zusammenfassung und Deutung der vorerwähnten Versuchsergebnisse.

1. Das 7 bis 10 Tage nach der Impfung entnommene Pockenrinderblut enthielt gewisse antigene Substanzen, die bei Kaninchen Antikörper auslösten, welche mit den Dekokten der Kuh- und Kaninchenpockenlymphe besonders intensive Präzipitatbildung ergaben.

2. Dagegen reagierte das Antiserum des Kaninchens, welches mittels des Normalrinderblutdekoktes vorbehandelt war, nicht mit grösserer Intensität auf die Rinderpockenlymphdekokte, als auf diejenigen der normalen Lymphdrüse, des normalen Blutes und Serums der Rinder, während dasselbe mit dem Dekokte der Kaninchenpockenlymphe keine Präzipitation aufwies.

3. Aus diesen Befunden geht hervor, dass das Pockenrinderblut und die Rinder- resp. Kaninchenpockenlymphe gemeinschaftliche präzipitinogene (immunogene und präzipitogene) Substanzen enthalten, welche koktostabil sind. Vorderhand nehmen wir an, dass es sich um die Pockenkoktopräzipitinogene handelt.

4. Dem Befunde des sogenannten Doppelringphänomens nach wurde festgestellt, dass das vorerwähnte Antipocken-Kaninchenserum wenigstens zwei qualitativ verschiedene Arten des Präzipitats ergab. Ob diesen zwei Präzipitatarten zwei Gruppen qualitativ verschiedener Reaktionssubstanzen entsprechen, lässt sich noch nicht entscheiden.

NB. Die Beschreibung von FORNET u. MÜLLER (1910) über die Doppelringbildung (l. c. S. 222, Fig. 1) lässt sich wegen ihrer Einfachheit nicht gut als eine Kontrolle für unsere Befunde heranziehen (l. c. S. 234/235).

5. Dass die (Antigen-) Artspezifizität a priori mit dem Antikörper eng verknüpft ist, und die Zustandsspezifizität erst sekundär zum Ausdruck gebracht werden kann, geht zum Teil auch aus dem Versuchsergebnisse der Tabelle 192 hervor.

C. Die Immunisierung von Kaninchen mittels des Dekoktes der Kuhpockenlymphe.

1. Gewinnung des Antigens.

Zu diesem Zwecke wurde die trockene Kuhpockenlymphe für die Schutzimpfung des Menschen (verfertigt im Serum- und Impfinstitut *Bern*) verwendet, wobei 1.0 g der Lymphe mit 80 ccm physiologischer Kochsalzlösung versetzt, sofort in einem siedenden Wasserbade $^{1}/_{2}$ Stunde lang gekocht und das Dekokt nach der Zentrifugation durch ein gewöhnliches Papierfilter geschickt wurde. Es ergab sich eine ganz leicht opalisierende, farblose Flüssigkeit.

2. Herstellung des Antiserums (Protokollauszug).

Kaninchen Nr. 86, Körpergewicht = 2 kg.

17. XII. Probeblutentnahme. 5.0 ccm des Antigens intraperitoneal eingespritzt.

18. XII. 10.0 ccm intraperitoneal.

19. XII. 5.0 ccm intravenös.

24. XII. Probeblutentnahme (5 Tage nach der letzten Injektion). Das Serum reagiert auf das Ausgangsmaterial bis zur Verdünnung 1:3 innerhalb 5 Minuten zwar schwach, aber deutlich präzipitierend, während ein frisches Normalrinderserum als Präzipitinogen mit dem Antiserum kein Präzipitat erzeugt.

26. XII. 9.0 ccm intravenös.

28. XII. 10.0 ccm intravenös.

29. XII. 10.0 ccm intravenös.

5. I. 15. Körpergewicht 2 kg. Probeblutentnahme. Präzipitation sehr deutlich.

6. I. 15. Entblutung. Die Sektion ergibt nichts Abnormes an den inneren Organen; die Milz sieht ganz normal aus. Das Blut ist steril.

3. Befund des Antiserums.

1. Versuch.

Es wurden folgende antigene Lösungen (Dekokte) zur Untersuchung herangezogen: 1. ein Dekokt von Pockenrinderblut (1:5), 2. ein solches von normalem Rinderblut (1:5), 3. ein solches von der normalen Lymphdrüse eines Rindes (1:5), 4. ein solches von der flüssigen, glyzerinierten Kuhpockenlymphe für die Schutzimpfung (1:50), 5. ein solches von der trockenen Kuhpockenlymphe (1:2400),[1] 6. ein solches von der Kaninchenpockenlymphe (1:50), 7. ein solches von der Eitermasse von einem nach aussen durchgebrochenen, subkutanen Abszess eines Kaninchens (1:5). Es wurden 0.4 ccm der Dekokte jeweilen mit 0.5 ccm des Antiserums vermischt. Die Versuchsergebnisse sind in Tabelle 193 zusammengestellt.

Tabelle 193.

Antigene Dekoktfiltrate von	Präzipitatmenge	Differenz
Pockenrinderblut (1:5)	17.0 (?)	11.0 (?)
Normalrinderblut (1:5)	6.0	—
flüssiger Kuhpockenlymphe (1:50)	8.5	3.5
trockener Kuhpockenlymphe (1:2400)[1]	2.0	– 3.0
Rinderlymphdrüse (1:5)	5.0	—
Kaninchenpockenlymphe (1:50)	3.5	3.5
Kanincheneitermasse (1:5)	0.0	—

Die mit (?) verzeichnete Zahl scheint zu gross zu sein.

2. Versuch.

Die oben erwähnten antigenen Flüssigkeiten wurden mit Kochsalzlösung weiter 1:40 verdünnt und davon jeweilen 0.3 ccm mit 0.5 ccm des Antiserums vermischt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 194 enthalten.

[1] Trockene Kuhpockenlymphe wurde, wie bereits erwähnt, 1:80 mit Kochsalzlösung versetzt und davon ein Dekokt hergestellt. Dieses Dekokt wurde dann zu der Prüfung weiter 1:30 verdünnt.

Tabelle 194.

Stark verdünnte antigene Dekoktfiltrate von	Präzipitatmenge	Differenz
Pockenrinderblut	5.5	4.0
Normalrinderblut	1.5	—
flüssiger Kuhpockenlymphe	9.0	7.4
Rinderlymphdrüse	1.6	—

D. Versuche über die Reindarstellung der Pockengifte in Form von Koktopräzipitinogenen.

1. Spezialisierung der Pockenpräzipitation.

Unsere Antipocken-Kaninchensera reagieren, wie gezeigt, sowohl auf die Dekokte der Rindereiweisskörper, als auch auf diejenigen der Pockenlymphe des Rindes und des Kaninchens. Es handelt sich also um ein polyvalentes Antiserum. Nun wissen wir aber, dass ein Ueberschuss des Antigens die Präzipitation hemmt (ultrapräzipitatorische Bindungen, S. 395). Diese Hemmung ist eine streng spezifische und gestaltet sich bei genuinen ungiftigen Eiweisskörpern viel leichter als bei bakteriellen Giftsubstanzen (S. 120 u. 388). In Anwendung dieser Tatsache muss sich unser Antikuhpocken-Kaninchenserum durch Zusatz des Rinderserums im Ueberschuss dahin spezialisieren lassen, dass die Mischung sodann nicht mehr auf Rindereiweisskörper, sondern nur noch auf Pockenantigen präzipitatorisch reagiert (vgl. die qualitative Spezialisierung der polyvalenten Antisera, S. 276).

Wir vermischten somit 10.0 ccm unseres Antipocken-Kaninchenserums (von Kaninchen Nr. 85) mit 8.0 ccm eines frischen Rinderserums und 5.0 ccm eines Rinderserumdekoktes (1:10). Nach 24-stündigem Aufbewahren dieses Gemisches bei Zimmertemperatur trat keine Präzipitation ein, während die Vermischung von 0.3 ccm Antiserum mit der gleichen Dosis 1:40 verdünnten Rinderserums 7.0 Präzipitat (in Präzipitometergraden) ergab. Daher konnte angenommen werden, dass diejenige Qualität des Antikörpers, welche mit dem Rindereiweissantigen Präzipitat erzeugt, bei dieser Serummischung ausgeschaltet ist, ohne dass dabei Antikörper in Form von Präzipitat aus dem Antiserum entfernt wor-

den wäre, wie es bei der sog. Absättigungsmethode (vgl. S. 276) der Fall ist.

Dieses Antiserum-Serumgemisch wurde dann scharf zentrifugiert, um jede Spur von Niederschlägen zu entfernen, wobei allerdings eine unmessbare kleine Menge von solchen bemerkbar wurde, die jedoch nicht als spezifisches Präzipitat angesprochen werden konnte. Es wurden nun jeweilen 0.4 ccm des Antiserum-Serumgemisches, wie in Tabelle 195 angegeben, mit verschiedenen Dosen der antigenen Substanzen vermischt. Die Ergebnisse sind wie folgt ausgefallen:

Tabelle 195.

Antigene	Menge in ccm	Präzipitatmenge
Dekokt der flüssigen Kuhpockenlymphe (1:50)	0.9	11.0
» » » » »	0.4	5.5
Dekokt des Pockenrinderblutes (1 : 5) . .	0.4	4.5
Dekokt der Kaninchenpockenlymphe (1 : 100)	0.4	2.5
Frisches Rinderserum	0.4	0.0
Dekokt der normalen Rinderlymphdrüse (1 : 50)	0.4	0.0
NaCl-Lösung	0.4	0.0

Aus diesem Ergebnisse geht deutlich hervor, dass das Antipocken-Kaninchenserum durch das Vermischen mit frischem Rinderserum im Ueberschuss insofern eine qualitative Veränderung seiner Eigenschaften erfahren hat, als es nur mehr auf die Pockenpräzipitinogene präzipitatorisch reagiert. Bei den früheren Untersuchungen (Tab. 186—194) konnte man die Dekokte der Pockenlymphe oder des Pockenrinderblutes von denjenigen des normalen Rinderblutes oder der normalen Rinderlymphdrüse **bloss quantitativ** unterscheiden. Demgegenüber ist der Unterschied der Befunde im obigen Versuche ein **absolut qualitativer.**

2. Isolierung der Pockenantigene.

Nachdem die Spezifizität unseres Antiserum-Serumgemisches festgestellt war, wurde die Gesamtmenge nochmals mit 5.0 ccm des unverdünnten, ungekochten, 4.0 ccm des 1 : 10 verdünnten, $^1/_2$ Stunde lang gekochten normalen Rinderserums und 0.5 ccm des

Dekoktes der normalen Rinderlymphdrüse versetzt. *Nach 24-stündigem Aufenthalt bei Zimmertemperatur ist keine Präzipitatbildung eingetreten.*

Endlich wurde das ganze Gemisch mit 1.0 ccm des Dekoktes (1 : 60) einer glyzerinierten Kuhpockenlymphe für die Schutzimpfung des Menschen vermischt. Nach Verlauf von 15 Stunden bei Zimmertemperatur ist es zur Bildung massenhafter Niederschläge gekommen, während eine Kontrollprobe mit Zusatz des Dekoktes der normalen Lymphdrüse an Stelle des Kuhpockenlymphdekoktes gar kein Präzipitat aufwies.

Durch Zentrifugation wurden etwa zwei Messerspitzen Präzipitat (Pocken-Präzipitat) gewonnen, welches wir mit physiologischer Kochsalzlösung einmal wuschen, in Form einer Emulsion durch eine Schicht entfetteter Watte kolierten und nochmals schleuderten. Das so gereinigte Präzipitat wurde endlich in etwa 10.0 ccm physiologischer Kochsalzlösung emulgiert.

Mit der Emulsion wurden mehrere 1.2 ccm fassende Ampullen gefüllt. Nach dem Zuschmelzen hielten wir dieselben verschieden lang in einem siedenden Wasserbade. Durch scharfe Zentrifugation bekamen wir von jeder Ampulle, deren Inhalt koagulierte Partikelchen in verschiedener Menge aufwies, eine wasserklare Flüssigkeit (Präzipitat-Dekokt).

Es wurden nun 0.4 ccm dieser antigenen Flüssigkeiten (Kokto-Pockenpräzipitinogene) jeweilen mit 0.8 ccm des vorerwähnten Antiserum-Serumgemisches versetzt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 196 enthalten.

Tabelle 196.

Koktionsdauer der Pockenpräzipitatemulsion	Menge der Dekokte (Kokto-Pockenpräzipitinogene)	Präzipitatmenge	
		1. Versuch	2. Versuch
0 Minuten	0.4	Spur	1.5
5 »	0.4	3.5	4.5
10 »	0.4	3.0	3.5
15 »	0.4	2.3	2.5
30 »	0.4	2.4	2.5
60 »	0.4	2.5	2.5
120 »	0.4	2.3	2.0
120 Minuten	0.8	3.5	—

Nach der fünf Minuten dauernden Koktion fiel also die Präzipitatmenge am grössten aus, um von der 15-minutigen Koktion an beinahe konstant zu bleiben. Durch die letzte Probe wird nachgewiesen, dass es sich in dieser Versuchsreihe ausschliesslich um Bindungen der ersten Phase des Bindungsmodus erster Ordnung handelt.

Antirindereiweiss-Kaninchensera ergaben mit dem Dekokte des Pockenpräzipitats keinerlei Präzipitation.

3. Zusammenfassung und Deutung der vorerwähnten Versuchsergebnisse.

1. Das Antiserum des Kaninchens, welches mittels des Dekoktes der trockenen Kuhpockenlymphe vorbehandelt war, zeigte das gleiche präzipitatorische Verhalten wie das des Kaninchens, welches mittels des Pockenrinderblutdekoktes immunisiert war. Die beiden Sera reagierten sowohl mit den Dekokten der Rinderpockenlymphe, als auch mit denen des Rindereiweisses (des Blutes, des Serums und der Lymphdrüse), jedoch mit den ersteren weit intensiver.

2. Die Antisera reagierten auch auf das Dekokt der Kaninchenpockenlymphe, jedoch nicht auf das des Kanincheneiweisses (des Kaninchenblutes, der Eitermasse des Hautabszesses).

NB. Da für die Gewinnung der Kaninchenpockenlymphe die Rinderpockenlymphe verwendet wurde, so ist auch die Möglichkeit zu berücksichtigen, dass ein Teil des Präzipitats dem Vorhandensein von auf der Kaninchenhaut gebliebenem Rindereiweiss (als Rinderpockenlymphe) seine Entstehung verdankte, was jedoch durch unsere Kontrollversuche (Tab. 190—192) total ausgeschlossen ist.

Das Bedenken, ob unser Befund nicht auf den Pockenerreger, sondern auf unspezifische Mikroben, welche in Pockenlymphe neben den spezifischen vorhanden sein können, zurückzuführen sei, ist nicht ganz ausgeschlossen. Vorderhand müssen wir uns mit der Feststellung begnügen, dass die Eitermasse eines nach aussen durchgebrochenen Hautabszesses des Kaninchens kein Antigen lieferte, welches mit den vorerwähnten Antiseren Präzipitat erzeugt (Tab. 186, 187 u. 193).

3. Eine passende Vermischung von Antirinderpockenlymph-Kaninchenserum (polyvalentem Antiserum) und Rinderserum (Antigen) erzeugte weder mit den Dekokten der Rindereiweisskörper (des Blutes und der Lymphdrüse) noch mit frischem Rinderserum

in irgend einer Verdünnung ein Präzipitat, wohl aber mit dem Dekokte des Pockenrinderblutes und der Rinderpockenlymphe, sowie mit dem Dekokte der Kaninchenpockenlymphe eine beträchtliche Präzipitatmenge. Diese Tatsache kann dahin gedeutet werden, dass durch Ueberschuss von Rindereiweissantigen das polyvalente Antirinderpocken-Kaninchenserum insofern spezialisiert worden ist, als diese Mischung sodann nur mit Pockenantigen spezifisches Präzipitat erzeugt. Es scheint also die Isolierung des Pockenpräzipitats gelungen zu sein.

4. Die Dekokte der Pockenpräzipitatemulsion reagierten nur auf das Antirinderpockenlymph- resp. Antipockenrinderblut-Kaninchenserum, nicht aber auf das Antirinderblut-Kaninchenserum.

5. Das klare Zentrifugat der 5 Minuten lang gekochten Pockenpräzipitatemulsion ergab die grösste Präzipitatmenge. Mit der Verlängerung der Koktionsdauer nahmen die Präzipitatmengen, die die Zentrifugate mit dem Antipockenrinder-Kaninchenserum resp. dem Gemisch von demselben und Rinderserum (Antigen) erzeugten, zunächst ab, blieben dann von der Koktionsdauer von 15 Minuten an bis zu derjenigen von 60 Minuten stationär, um dann bei 120 Minuten dauernder Koktion eine weitere Abnahme zu zeigen (vgl. Tab. 196). Das Zentrifugat der nicht erhitzten Pockenpräzipitatemulsion ergab nur eine minimale Präzipitatmenge.

Die vorerwähnten Befunde sind dahin zu deuten, dass es sich dabei um eine Isolierung derjenigen antigenen Substanzen aus der Rinderpockenlymphe, die vom Rindereiweiss völlig unabhängig sind, handelt. Die isolierten antigenen Substanzen zeichnen sich durch ihre hochgradige Koktostabilität aus.

Das Verhalten der Präzipitatbildung durch das Zentrifugat der unerhitzten Pockenpräzipitatemulsion erinnert an die analogen Befunde über die Gono- resp. Meningo-Präzipitate (Tab. 59, S. 76, sowie S. 81). Wir haben bereits unserer Vermutung Ausdruck gegeben, dass präzipitatorische Verbindungen relativ ungiftiger antigener Substanzen ceteris paribus leichter dissoziabel seien als solche relativ giftiger (vgl. S. 96).

NB. Wir wollen weder etwas präjudizieren, noch behaupten, antigene Substanzen des Pockenerregers mit aller Sicherheit isoliert zu haben, sondern lediglich auf die Möglichkeit hinweisen, dass es auf dem von uns eingeschlagenen Wege gelingen kann, die koktostabilen antigenen Substanzen jener Krankheitserreger,

deren Reinkultur noch nicht gelungen ist, serologisch rein darzustellen. Die oben geschilderten Verfahren sollen bloss als eine Einleitung zukünftiger Untersuchungen auf diesem Gebiete angesehen werden.

E. Diskussion.

1. Ueber die Reindarstellung spezifischer Giftsubstanzen in Form von Koktopräzipitinogenen bei Erkrankungen, deren Erreger entweder noch unbekannt oder schwer zu züchten sind.

Trotz den Bemühungen vieler Autoren seit Beginn der achtziger Jahre des vorigen Jahrhunderts, als ROBERT KOCH durch seine grundlegenden Arbeiten die methodische Erforschung der Infektionserreger ermöglichte, ist es bis heute bei einigen ansteckenden Krankheiten noch nicht gelungen, deren spezifisches Virus mit Sicherheit nachzuweisen. So werden als Pockenerreger z. B. einerseits gewisse Protozoen angesprochen (GORINI, FUNK, ISHIGAMI, BOSC, PRÖSCHER, REISCHAUER, NEGRI, VOLPINO, CASAGRANDI, v. PROWAZEK und seine Mitarbeiter etc.), während DE WÆLE u. SUGG (1905) andererseits einen gewissen Streptococcus variolovaccinalis konstant in der Milz der an Pocken gestorbenen Patienten nachgewiesen haben. ALDERSHOFF u. BRŒRS sagten 1906: «*Est-ce le microorganisme décrit par SIEGEL, le Lymphkörperchen de PROWAZEK, ou la spirochaeta vaccinae de BONHOFF? Nous l'ignorons.*» So ist es auch heute noch.

CALMETTE u. GUÉRIN (1901) stellten ihre «*vaccines aseptiques*» in der Weise her, dass sie den Pockenimpfstoff für einige Stunden in die Bauchhöle von Kaninchen brachten, in welcher vorher durch Injektion von Bouillon eine starke Leukozytenanwanderung erzeugt worden war. In dieser Zeit wurden die Begleitorganismen durch die Leukozyten phagozytiert, während ihnen das Pockenvirus noch nicht erlegen war. Es bleibt aber noch fraglich, ob diese «vaccines aseptiques» wirklich von sämtlichen unspezifischen Mikroben befreit waren; denn der Pockenerreger ist dabei nicht isoliert worden.

Bei den bakteriologischen Züchtungsverfahren vermehren sich die nicht spezifischen Begleitorganismen öfters sehr rasch, während der spezifische Erreger sich refraktär verhält, ein Umstand, welcher häufig zu irrigen Schlussfolgerungen verleitet hat (vgl. z. B. NAKANISHI, 1900).

Wenn wir nun bei den Erkrankungen, deren Erreger noch unbekannt oder wegen der überwachsenden Begleitorganismen schwer zu isolieren sind, von einer **serologischen Reindarstellungsmethode** der spezifischen Gifte in Form von Koktopräzipitinogenen sprechen, so ergibt sich die Berechtigung zu dieser Bezeichnung aus der folgenden Skizzierung unserer Methodik unter besonderer Berücksichtigung der sich dabei abspielenden serologischen Vorgänge. Wir wollen annehmen, es handle sich um die Reindarstellung des spezifischen Pockenkoktopräzipitinogens, wie sie in Fig. 47 zur schematischen Darstellung gebracht ist.

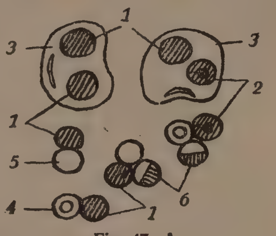


Fig. 47, A

Ein mit unspezifischen Organismen verunreinigtes Ausgangsmaterial, z. B. Kuhpockenlymphe oder Blut der Pockenrinder.

1 = spezifische Mikroben resp. deren lösliche Substanzen, die sowohl intra- als auch interzellulär vorkommen können.

2 = unspezifische (akzidentelle) Mikroben in demselben Material. Wir dürfen jedoch annehmen, dass die Zahl derselben gegenüber den spezifischen gewöhnlich eine weit geringere ist. (Bei den bakteriologischen Züchtungsverfahren wird gewöhnlich einer derselben isoliert).

3 = Zellen. 4 = Antikörper im weiteren Sinne des Wortes. 5 = Antikörper, welche nur gegen das spezifische Virus gerichtet sind. 6 = Pseudoantikörper, d. h. Detritus oder gelöste Substanzen spezifischer Parenchymzellen, die von Mikroben resp. deren Giften angegriffen werden.

Erster Akt: Herstellung des für die Erzeugung spezifischer Präzipitine geeigneten Impfmaterials durch Koktion des Ausgangsmaterials.

Dieses letztere ist für die Gewinnung spezifischer Präzipitine nicht geeignet, weil 1. das spezifische Virus mit Antikörpern gepaart ist (vgl. S. 442) und 2. die unspezifischen Mikroben sich im Körper der vorzubehandelnden Tiere rasch vermehren und somit die Bildung unspezifischer Präzipitine hervorrufen können, während das spezifische Virus leicht vernichtet wird, sodass es zu keiner wesentlichen Auslösung von Pockenantikörpern kommt, wie es aus den Versuchsergebnissen von FREYER (1904) hervorgeht. Derselbe konnte nämlich durch Vorbehandlung von Kaninchen mittels des Blutes geimpfter Kälber resp. Menschen keine spezifischen Antikörper nachweisen (vgl. die Tabelle, l. c. S. 281). Durch die Koktion und Filtration werden die Koktopräzipitinogene der Mikroben und des Eiweisses infizierter Gewebe, also im vorliegenden Fall des Rindereiweisses, isoliert (Fig. 47 B).

Fig. 47, B

Das für die Erzeugung spezifischer Präzipitine geeignete Impfmaterial: Dekoktfiltrat von z. B. Kuhpockenlymphe oder Pockenrinderblut.
1 = spezifische Koktopräzipitinogene.
2 = unspezifische, bakterielle Koktopräzipitinogene.
3 = Koktoimmunogene des infizierten Gewebes (z. B. des Rindereiweisses).

Das Verhältnis der Menge der Koktopräzipitinogene resp. -immunogene unter einander bleibt dasselbe wie beim ungekochten Material. Die Menge der unspezifischen bakteriellen Koktopräzipitinogene (2) ist am geringsten.

Fig. 47, C

Zweiter Akt: Die Erzeugung der Antikörper mittels des obigen Impfmaterials bei einem Versuchstiere, z. B. dem Kaninchen.

1 = spezifische Antikörper, die gegen das spezifische Virus gerichtet sind.
2 = spezifische Antikörper gegenüber Begleitmikroben (in einer bedeutend geringeren Menge ausgelöst).
3 = Antikörper gegenüber Gewebseiweiss, z. B. Rindereiweiss.

Wir erhalten dadurch ein polyvalentes Kaninchenserum, wie es in Fig. 47 C zur Darstellung gebracht ist.

Dritter Akt: Ultrapräzipitatorische Bindung der Rindereiweiss-Antikörper.

Fig. 47, D

Bei der Vermischung dieses Antiserums (Fig. 47 C) mit Normalrinderserum (Antigen) im Ueberschuss entstehen zwischen Rindereiweiss-Antikörper und Rinderserum (Antigen) ultrapräzipitatorische Verbindungen (3), während die Antikörper 1 und 2 nicht gebunden werden (Fig. 47 D).

Bei dieser Vermischung tritt also keine Präzipitatbildung ein. Um der sogenannten Zustandsspezifizität auch zu begegnen, wird das Gemisch noch mit einem Dekokt des normalen Gewebes, z. B. der normalen Lymphdrüse resp. des normalen Blutes der Rinder, versetzt. Es entsteht keine Präzipitation (nicht bildlich dargestellt).

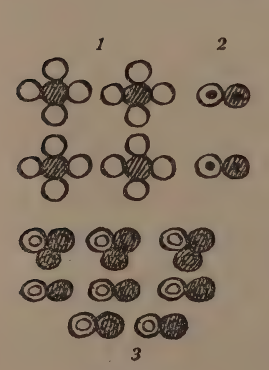


Fig. 47, E

Vierter Akt: Gewinnung des spezifischen Präzipitats.

Das obige Antiserum-Serumgemisch wird mit dem Ausgangsimpfmaterial, welches zur Vorbehandlung des Tieres zwecks Antikörpergewinnung diente (Fig. 47 B) vermischt (Fig. 47 E), wodurch es zur ausschliesslichen Bildung von Pockenpräzipitat kommt. (Dabei ist die Kontrolle, wodurch nachgewiesen wird, dass der weitere Zusatz von Dekokt der normalen Lymphdrüse oder des normalen Blutes der Rinder zum obigen Antiserum-Serumgemisch keine Präzipitation ergibt, unerlässlich, vergl. S. 454/455).

MICHAELIS berichtete über eine « *paradoxe Erscheinung bei der Präzipitinreaktion* » folgendes: « *Setzte man zu einer konstanten Menge Präzipitin steigende Mengen präzipitabler Substanz, so vermehrte sich der Niederschlag zunächst, wurde dann wieder geringer, fiel aber nicht ganz bis auf Null, sondern fing dann wieder allmählich an zu steigen* ». (Deutsch. med. Woch. 1904, Nr. 34, S. 1240). Es liegt ausser allen Zweifeln, dass es sich bei der hier in Betracht kommenden Präzipitation nicht um eine derartige paradoxe Erscheinung handelt (vgl. S. 127). Die Antikörper gegen die Begleitorganismen sind nämlich in so geringer Menge vorhanden, dass lediglich ultrapräzipitatorische Verbindungen mit dem entsprechenden Antigen entstehen können.

1 = Präzipitatbildung zwischen dem Pocken-Antigen und -Antikörper.
2 = ultrapräzipitatorische Verbindungen zwischen Begleitorganismen-Antigen und betreffendem Antikörper, bedingt durch die geringe Menge des Antikörpers.[1]
3 = ultrapräzipitatorische Verbindungen zwischen Gewebseiweiss-Antigen und entsprechendem Antikörper, bedingt durch Ueberschuss an Antigen.

Fünfter Akt: Abspaltung des spezifischen Antigens durch Koktion des gewaschenen Präzipitats (Fig. 47 F).

1 = vom Präzipitat (Pr) abgespaltene Koktopräzipitinogene des spezifischen Virus.
2 = von der Antikörperkomponente des Präzipitats herrührendes Koktoimmunogen des Antikörper spendenden Tieres, z. B. des Kaninchens (nur in minimaler Menge vorhanden). 1 und 2 bleiben also vermischt in einem Medium.

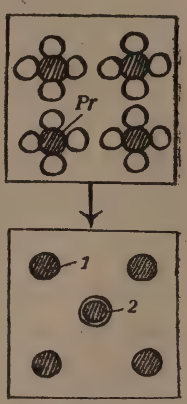


Fig. 47, F

Diese serologischen Operationen führen zur Gewinnung eines reinen spezifischen Antigens nur unter der Bedingung, dass die Anzahl der verunreinigenden Begleitorganismen eine geringe ist, da sonst die durch diese erzeugte Antikörpermenge so gross ausfällt, dass es beim Zusatz des Impfmaterials (vierter Akt) auch zur Bildung von « Begleitorganismen-Präzipitat » kommt. Um zu eruieren, ob die Menge der für die Begleitorganismen homologen Antikörper diesen Schwellenwert nicht überschreitet, ist es notwendig, zu prüfen, ob bei der Vermischung des vorerwähnten polyvalenten Antiserums mit dem Dekokte der in Betracht fallenden, das Untersuchungsmaterial (z. B die Kuhpockenlymphe) verunreinigenden Mikroorganismen eine Präzipitatbildung eintritt oder nicht. Bei unseren Untersuchungen bedienten wir uns zu diesem Zwecke eines Hautabszessdekoktes vom Kaninchen (vgl. S. 456).

Die Richtigkeit unserer Schlussfolgerung betreffend die Reindarstellung der Koktopräzipitinogene bei unbekanntem Krankheits-

[1] Dabei empfiehlt es sich, noch die Präzipitinogene derjenigen Mikrobenarten, die als akzidentelle Begleitorganismen am häufigsten in Betracht kommen, zuzusetzen, damit unspezifische Niederschläge umso sicherer ausgeschlossen werden.

erreger wird immer mehr an Boden gewinnen, wenn festgestellt wird, dass z. B. bei Pocken parallele Untersuchungen mit den vorerwähnten «vaccines aseptiques» gelingen und keines der bisher bekannten Präzipitinogene der Mikroben, welche bei pustulösen Entzündungen der Haut gewönlich anzutreffen sind, mit dem vorerwähnten Antiserum Präzipitat bildet. Es sollte auch untersucht werden, ob eine Verwandtschaft nur zwischen den Präzipitinogenen der Variola vera und Variolois präzipitometrisch nachgewiesen werden kann. Die von FREYER (1896), G. PAUL (1915) etc. versuchte Differentialdiagnose der Variola und der Varizellen dürfte auch auf präzipitometrischem Wege durchzuführen sein.

Es wäre ferner von Interesse, wenn einmal die Erreger solcher Erkrankungen rein gezüchtet werden können, die Koktopräzipitinogene beiderlei Ursprungs, die von der Reinkultur stammenden einerseits und die vom infizierten Organismus herrührenden andererseits, miteinander zu vergleichen, wofür sich vorläufig der Syphiliserreger am besten eignen würde.

Auf analoge Weise dürften ausser bei Pocken auch die spezifischen Reaktionssubstanzen der Erreger von pockenähnlichen Erkrankungen, Syphilis, WEIL'scher Krankheit, Rattenbisskrankheit, Masern, Scharlach, Keuchhusten, Tollwut, Poliomyelitis acuta, Flecktyphus, Tsutsugamushi-Krankheit, Maul- und Klauenseuche, Hundestaupe, Molluscum contagiosum, Trachom u. a. m. in Form von Koktopräzipitinogenen aus infizierten Geweben oder Blut isoliert werden. Als besonders aussichtsreich empfiehlt sich dieses Verfahren bei neurotropen Infektionserregern, bei denen eine Mischinfektion fast ausgeschlossen zu sein scheint, wie z. B. bei Tollwut und Poliomyelitis acuta.

Nach der Reindarstellung der spezifischen Substanzen würde sich auch eine eventuelle biologische Verwandschaft solcher Erreger untereinander oder mit schon bekannten präzipitometrisch leicht feststellen lassen, wodurch eine gewisse Orientierung für die Erforschung der Aetiologie solcher Krankheiten geschaffen würde.

2. Zur Frage über die Ursache der bösartigen Geschwülste im Lichte der Methode für die Isolierung spezifischer Koktopräzipitinogene.

Die Ursachen bösartiger Geschwülste sind immer noch in Dunkel gehüllt. Für die Ergründung derselben dürfte ebenfalls unsere

Methode für die Isolierung der Präzipitinogene wertvolle Dienste zu leisten berufen sein.

Es fragt sich in erster Linie, ob nicht in Geschwülsten irgend welche artfremde Eiweissubstanzen mikrobiotischen oder anderen Ursprungs als kausale Momente eine Rolle spielen. Solche Eiweisssubstanzen müssten nach unserer Methode isoliert zur Darstellung gebracht werden können.

Es fragt sich weiter, ob Geschwulstzellen, welche sich in einem andern Organismus entwickeln können, immer noch ihre Artspezifizität beibehalten. Auch diese Frage dürfte sich durch unsere Untersuchungsmethode beantworten lassen.

Die Untersuchungsergebnisse der Autoren betreffend die Transplantation maligner Tumoren in frischem Zustande sowie die Geschwulstbildung infolge Einverleibung vertrockneter Tumormasse oder der durch Tonfilter getriebenen Tumorextrakte, ferner diejenigen über die Immunität des Organismus gegenüber Geschwülsten sind weitere Hinweise auf die Wünschbarkeit der in Rede stehenden serologischen Methode auf dem Gebiete der modernen Geschwulstforschung.

PRAUSNITZ (1914) glückte die Impfung von Tumorfiltraten (Mäusekarzinom) nie, während eine noch so kleine Menge (4 mg) Tumormasse einen guten Impf-Erfolg zeitigte. Mit Tonfilter-Filtraten der Hühnersarkomextrakte scheinen die Geschwülste nach FUJINAMI u. INAMOTO, ROUS, HAYASHI etc. doch noch anzugehen.

Über die kontagiösen Vogelepitheliome schreibt BURNET (1906) folgendes: « *Le virus existe dans l'épiderme en quantité extraordinaire. Une suspension légère, à peine opalescente, donne encore la maladie après qu'on l'a diluée 2000 fois* ». Dabei konstatierte er mit BERKEFELD-Filtraten, nicht aber mit CHAMBERLAND-Filtraten ein Angehen der Tumoren nach 8—10 Tagen.

v. DUNGERN u. COCA (1909) wollen die Beibehaltung der Artspezifizität der Hasen-Sarkomzellen, welche in Kaninchen wachsen, nachgewiesen haben.

KRAUS, RANZI u. EHRLICH (1910) sagten, dass « *ein peritoneal bestehender Tumor die Tiere auch gegen die subkutane Reinjektion unempfänglich macht* ». Einige Autoren, wie BRAUNSTEIN (1913) und APOLANT (1913), sprechen sich sogar dahin aus, dass « *durch Entmilzung eine offenkundige Immunität gegen Geschwulst ge-*

brochen werden kann». «*Das Zustandekommen einer aktiven Resistenz des Körpers gegen das Angehen geimpfter Geschwulstzellen*», sagte z. B. APOLANT, «*kann durch eine Milzextraktion verhindert oder zum mindesten erheblich erschwert werden*». ISHIBASHI (1913) konstatierte ebenfalls Immunitätserscheinungen gegen das Hühnermyxosarkom vom Stamme FUJINAMI, von welchem PENTIMALLI (1915) versicherte, dass es einen Tumor im echten Sinne des Wortes darstelle.

BORREL schrieb 1901: «*Peut-être y aura-t-il plus tard des tumeurs à sporozoaires, peut-être des tumeurs à bactéries, peut-être même des tumeurs à levures. Toutes les hypothèses sont permises, mais jusqu'ici aucune ne nous paraît démonstrée.*» HAALAND, welcher bei BORREL arbeitete, sagte, dass die Zelleinschlüsse bei verschiedenen Formen der Mäusetumoren auf die im Zelleib der Tumoren der Auflösung und Karyolyse anheimfallenden Leukozyten zurückgeführt werden können.

SAUL (1914) äusserte folgendes: «*Ob nun für die Aetiologie des übertragbaren Hühnersarkoms ein belebtes oder unbelebtes Agens in Frage kommt, ob es aus Infektion oder Intoxikation resultiert, kann nach dem gegenwärtigen Stand der Forschung nicht mit Sicherheit entschieden werden.*» Ob unsere Methode für die Reindarstellung artfremder Eiweissubstanzen dabei nützlich sein kann, muss sich bei künftigen Untersuchungen erweisen.

FREUND (1912) hat in Gemeinschaft mit KAMINER gefunden, dass «*wenn man einen wässerigen Extrakt von Karzinomen macht, wie man ihn durch Aufkochen einer Zellemulsion erhalten kann und dazu Serum fügt, man bei Karzinomseris eine deutliche Trübung erhält, während nicht karzinomatöse Sera klar bleiben*».

Ob es sich dabei wirklich um die Koktopräzipinogene der Karzinome handelte, muss noch durch weitere Untersuchungen kontrolliert werden. Patientensera enthalten gewöhnlich zu wenig Antikörper, als dass sich mit ihnen eine deutliche Präzipitation erzielen liesse. Für eine einwandfreie spezifische Präzipitation mit all ihren Kriterien muss man sich keiner natürlich entstandenen, sondern zu diesem Zwecke künstlich erzeugter Antisera bedienen.

XIV.
Schlussbetrachtungen betreffend Diagnose und Therapie.

1. Ueber die zwei Typen der serologisch-diagnostischen Methoden.

Die diagnostischen Methoden auf dem Gebiete der Serologie zerfallen in zwei Haupttypen: 1. den Nachweis der Antigene und 2. denjenigen der Antikörper. Da durch die ersteren Verfahren das Vorhandensein der materia peccans im Untersuchungsmaterial auf direktem Wege festgestellt wird, während sie beim Nachweis der Antikörper bloss in ihrer Einwirkung auf den infizierten Organismus erkannt wird, so müssen wir im Prinzip den ersteren Methoden eine grössere Zuverlässigkeit zuerkennen als den letzteren. Von diesem Gesichtspunkte aus betrachtet sind die Verfahren des Antigennachweises als die **direkten**, jene des Antikörpernachweises als die **indirekten** serologischen Diagnostizierungsmethoden zu klassifizieren.

Sämtliche serologischen Methoden, deren sich die Medizin bis heute erfreut, beruhen nun auf dem Nachweis der den gegebenen antigenen Substanzen entsprechenden Antikörper im Organismus resp. Gewebe und sind also als indirekte zu bezeichnen, so die WIDAL'sche, WASSERMANN'sche, PIRQUET'sche, ABDERHALDEN'sche etc.

Nicht immer handelt es sich aber bei den Abwehrvorgängen im von der Infektion befallenen Organismus nur um spezifische Antikörper sensu strictiori, sondern sehr häufig sind dabei auch die (unspezifischen) Antikörper im weiteren Sinne des Wortes oder Pseudoantikörper (S. 398, sowie Fig. 43, S. 413) oder aber heterogenetische Antikörper (S. 406/407) im Spiele.

Angenommen fernerhin, dass in einem gegebenen Falle die Produktion echter Antikörper vorliegt, so darf aus einem positiven Reaktionsbefund doch noch nicht auf das Vorhandensein der Antigene im betreffenden Untersuchungsmaterial geschlossen werden. Ganz abgesehen von jenem bei Infektion nicht seltenen Vorkommnis des völligen Ausbleibens der nachweisbaren Antikörperbildung, versagen diese Reaktionen auch in jenen Fällen

sehr oft, wo die spezifischen Antikörper im Untersuchungsmaterial nur in sehr geringer Menge enthalten sind und zwar entweder infolge zu geringer Empfindlichkeit überhaupt, oder weil die eintretende Bindung der Reaktionssubstanzen wegen Ueberschuss der zugesetzten Antigene ausserhalb der vier Bindungsphasen, die nicht nur bei der Präzipitation, sondern auch bei den anderen serologischen Reaktionen gelten können, vor sich geht und also nicht sinnfällig wird (vgl. die ultrapräzipitatorischen, ultratoxischen etc. Bindungen, S. 395, sowie S. 408).

Viel günstiger liegen nun die Verhältnisse bei den direkten Methoden, bei welchen der Antigennachweis mittels künstlich erzeugter, hochwertiger, spezifischer Antiseren geführt wird. Mag der Organismus auf die Noxen ohne Antikörperproduktion reagieren, mag er sich derselben durch Abstossung von Pseudoantikörpern, den wirksamen Substanzen der giftempfindlichen Parenchymzellen, oder durch Bildung spezifischer Antikörper in minimaler Menge erwehren, von allen diesen Möglichkeiten sind wir beim direkten Antigennachweis völlig unabhängig. Auch bei einem minimalen Gehalt der Untersuchungsmaterialien an Antigen kann uns bei richtiger Auswahl der Methode ihre Anwesenheit nie entgehen; denn niemals tritt bei gelösten Reaktionssubstanzen selbst bei der höchsten Stufe aller serologischen Reaktionen, der Präzipitation, wobei eine sehr hohe Wertigkeit der Antiseren erforderlich ist, eine Dissoziation der Antigen-Antikörperverbindungen infolge Ueberschuss der Antikörper ein (vgl. die Bindungstypen, Fig. 8, S. 114).

Wenn die Antigene eine Vermischung von gelösten Substanzen und zelligen Elementen darstellen, dann können die die zelligen Elemente betreffenden Reaktionen, wie die Agglutination und Zytolyse, durch Ueberschus an Antikörpern aufgehoben werden. Die Ursache für solche Erscheinungen wurde bereits erwähnt, S. 150 ff., sowie Fig. 13, *e*, S. 154 (vgl. auch S. 220).

Aus diesen Ausführungen erhellt der hohe Wert der direkten serologischen Methoden, die gegenwärtig auf klinischem Gebiete gar keine Anwendung finden. Wir müssen also darnach trachten, uns möglichst der direkten Methoden zu bedienen, denn durch sie allein sind wir imstande, die materia peccans im Untersuchungsmaterial qualitativ und quantitativ in greifbarer Art nachzuweisen und eventuell zur erschöpfenden Sicherstellung der Diagnose die antigenen Substanzen daraus zu isolieren.

2. Die Präzipitation und die anderen serologischen Phänomene als diagnostische Mittel.

Eine exakte zahlenmässige Bewertung der Ergebnisse der **Agglutination** ist bis jetzt noch nicht gelungen. Die Stärke der Reaktion wird nur in gröberer Weise *durch Zeichen* zum Ausdruck gebracht. Es kommt daher manchmal vor, dass gewisse agglutinatorische Befunde sich nicht präzis von einander unterscheiden lassen (WASSERMANN 1903, KRAUS u. PRANTSCHOFF 1906, RIMPAU 1912 u. a. m., sowie unsere Versuchsergebnisse, S. 276 ff). Als direkte serodiagnostische Methode ist die Agglutination klinisch nicht durchführbar.

Was die **Komplementablenkungsmethode** anbetrifft, so ist das Wesen derselben immer noch unklar (NAKANO 1914, HECHT 1915 etc.) Nach NOGUCHI (1912) wirken die Extrakte der Reinkulturen von Spirochaete pallida gar nicht komplementablenkend. GAY (1905), welcher unter der Leitung von BORDET über die Komplementablenkung oder Komplementabsorption, wie die Autoren meinten, arbeitete, schrieb folgendes: «*En réalité, la fixation de l'alexine est opérée par un précipité sensibilisé qui fait avec succès concurrence aux globules pour la possession de cette matière active*» (l. c. S. 599). Es darf jedoch noch nicht als Regel betrachtet werden, dass die sensibilisierten Blutkörperchen bei der Konkurrenz um die Alexinabsorption gegenüber anderen Antigen-Antikörperverbindungen immer unterliegen, sodass keine Hämolyse eintritt, sondern ihr Verhalten scheint von Fall zu Fall bei jedem Komplementablenkungsverfahren ein anderes zu sein. Wenn die Komplementablenkung zu Tage tritt, dann ist daraus zu schliessen, dass die komplementabsorbierende Fähigkeit der sensibilisierten Erythrozyten gegenüber der in Frage kommenden Antigen-Antikörperverbindung schwächer war, was jedoch nicht immer zu erwarten ist, weil dieses Phänomen trotz dem Vorhandensein einer richtigen Antigen-Antikörperverbindung manchmal ausbleiben kann.

WEIL u. NAKAYAMA, (1906) machten ganz mit Recht die folgende Bemerkung: «*Absolut unverständlich aber ist es, warum im Extrakte von tuberkulösen Organen die Verankerung nicht stattfinden sollte, oder mit anderen Worten, warum der Extrakt allein nicht hemmend wirkt, da doch Tuberkulin und Antituberkulin neben einander vorhanden sind und Komplement binden können*».

Selbst die Natur des Komplements ist noch nicht präzisiert. Während BORDET u. GENGOU (1901) für die Einheitlichkeit des Alexins (Komplements) eingetreten sind, nimmt bekanntlich die EHRLICH'sche Schule die Vielheit dieser Körper an, indem sie thermostabile, thermolabile, dominante und nicht dominante Komplemente unterscheidet (EHRLICH u. MORGENROTH, EHRLICH u. SACHS, WASSERMANN, WECHSBERG, WENDELSTADT, MARSHALL u. MORGENROTH etc.) Selbst Alkali müsste nach dieser Schule als ein thermostabiles Komplement angesehen werden im Fall von EMMERICH, TSUBOI u. STEINMETZ (1892), wobei durch Zusatz von Alkali die bakterizide Serumwirkung «*regeneriert*» (l. c. S. 367) worden wäre.

Die Frage über die Natur des Komplements wird noch komplizierter durch die Trennung desselben in Endstück und Mittelstück (FERRATA, BRAND, MICHAELIS u. SKWIRSKY, SKWIRSKY, AMAKO, LIEFMANN, HECHT u. a.).

Ganz abgesehen von einer richtigen Antigen-Antikörperverbindung kann der Eintritt oder das Ausbleiben der Hämolyse resp. Bakteriolyse noch von verschiedenen anderen Umständen abhängig sein (HOKE 1903, LANDSTEINER u. JAGIČ 1904, PFEIFFER u. FRIEDBERGER 1905, SACHS 1905, UHLENHUTH 1906, MUIR u. FERGUSON 1906, SELIGMANN 1907, BRUCK 1907, LANDSTEINER-MÜLLER-PÖTZL 1907, MARIE u. LEVADITI 1907, HÆNDEL 1907, GROSZ u. VOLK 1908, EISENBERG u. NITSCH 1909, P. SCHMIDT 1911, LANDSTEINER u. ROCK 1912 u. a.).

Es kann daher nicht wundernehmen, dass die Untersuchungsergebnisse der Komplementablenkungsmethode mit denen der anderen serologischen Methoden, wie der Agglutination und Präzipitation, nicht immer übereinstimmen, weil eben diese Methode kein sicheres Diagnostikum darstellt. (MORESCHI 1906, 1907, AXAMIT 1906, WEIL u. NAKAYAMA 1906, FLEISCHMANN u. ISAAC 1906, BRAUN 1907, DE BESCHE u. KON 1908, BALLNER u. REIBMAYR 1908, KEYSER 1909, SOBERNHEIM 1910, ALTMANN 1910, ROTHACKER 1914, etc.).

YAMANOUCHI u. LYTCHKOWSKY (1914) wollen z. B. die Diagnose auf Karzinom gestellt haben, indem sie sich des Micrococcus neoformans (DOYEN) als Antigens bedienten, ein sprechendes Beispiel dafür, wie unzuverlässig und irreleitend diese diagnostische Methode ist.

Die WASSERMANN'sche Serumreaktion bei Syphilitikern beruht heutzutage noch nicht auf exakt wissenschaftlicher, sondern bloss auf empirischer Basis. Sagte doch L. MICHAELIS: «*Wohin auch die späteren Studien über das Wesen der Seroreaktion auf Syphilis führen werden, für die Praxis bedeutet sie einen ungeahnten Gewinn*» (zitiert nach A. WASSERMANN, Berl. klin. Woch. 1907, Nr. 50, S. 1599). Selbst bei Syphilis ist die Reaktion mit der Cerebrospinalflüssigkeit von Paralytikern fast unbrauchbar (WASSERMANN u. PLAUT, MORGENROTH u. STERTZ, MARIE u. LEVADITI, MARIE-LEVADITI-YAMANOUCHI).

HELLER u. TOMARKIN (1907), sowie XYLANDER (1909) fanden die Methode der Komplementablenkung ganz unbrauchbar für den Nachweis spezifischer Stoffe der Hundswut und Vaccine. Dagegen soll DAHN (1909) im Serum der Pockenkranken mittels dieser Methode spezifische Antikörper nachgewiesen haben. KRYLOFF (1911) berichtet ebenfalls über positiven Ausfall der Komplementbindungsreaktion bei Variolois und Variola vera.

Nach AXAMIT, LANDSTEINER u. STANKOVIČ etc. ergibt die Agglutination viel sicherere Resultate als die Komplementablenkungsmethode, obgleich die letztere Methode im Vergleich zur Präzipitation, wie NEISSER u. SACHS (1905), BALLNER u. REIBMAYR (1908) etc. zeigten, als ziemlich empfindliche zu bezeichnen ist.

In den Arbeiten von WASSERMANN, NEISSER u. BRUCK (1906) wurde auf die Möglichkeit der direkten Diagnose hingewiesen, d. h. also «*den Nachweis zu führen, ob ein bestimmtes Organ syphilitische Substanzen beherbergt*». Auch NEISSER, BRUCK u. SCHUCHT (1906) haben von «Antigenreaktion» und «Antikörperreaktion» (l. c. S. 1942) gesprochen. In der klinischen Diagnostik wurde bis jetzt die von uns sogenannte **direkte Diagnose** noch nicht versucht. Bei der üblichen indirekten Diagnose mittels der Komplementablenkungsmethode braucht es sich jedoch nicht immer um eine «Antikörperreaktion» zu handeln, sondern es ist gar nicht unwahrscheinlich, dass dabei eine Pseudoantikörperreaktion vorliegen kann; denn die Organe und Gewebe enthalten Antikörper im weiteren Sinne des Wortes oder Pseudoantikörper und die Verbindung derselben mit den gegebenen antigenen Substanzen dürfte wohl ebenfalls Komplement absorbieren (PFEIFFER u. FRIEDBERGER und SACHS 1905).

NB. Gemäss den obigen Ausführungen scheint es uns angezeigt, einerseits durch die Siedehitze spezialisierte antigene Substanzen, andererseits künstlich erzeugte hochwertige spezifische Antisera zum Zwecke der direkten Diagnose mittels der Komplementablenkungsmethode heranzuziehen. Es wäre von Interesse, zu prüfen, ob sich z. B. die WASSERMANN'sche Reaktion in diesem Sinne verbessern liesse. Dazu müsste man über ein hochwertiges spezifisches Antisypilisserum verfügen. Auch die ABDERHALDEN'sche Reaktion sollte zum direkten serologischen Diagnostikum umgestaltet werden, wobei immer ein hochwertiges spezifisches Antiserum verwendet werden müsste.

Was die **Anaphylaxie** anbetrifft, so stellt sie keinen scharf abgegrenzten, einheitlichen Symptomenkomplex dar, worauf von KRAUS (1909) und BIEDL u. KRAUS (1909) hingewiesen wurde. Aus dem Grunde sind viele Berichte über diese diagnostische Methode nicht ganz stichhaltig, so z. B. die von H. PFEIFFER (1910) über einen anaphylaktischen Reaktionskörper im Blute von Tumorkranken, die von ROSENAU u. ANDERSON[1] (1906) oder von CURIE,[1] dass die Anaphylaxie selbst nach 732 Tagen oder sogar nach fünf Jahren noch auszulösen wäre etc.

L. LATTES (1911) soll aus unspezifischen Präzipitaten ebenfalls wie aus spezifischen Anaphylatoxine abgespalten haben, was mit den Befunden von H. PFEIFFER u. MITA etc. nicht im Einklange steht. UHLENHUTH u. HÆNDEL (1910) sollen bei Meerschweinchen mit dem Eiweiss der Linse seines eigenen Auges Anaphylaxie erzeugt haben (l. c. S. 792), wobei sich fragen lässt, ob es sich um echte Anaphylaxiesymtome handelte.

Andererseits teilt H. PFEIFFER (1910) folgendes mit: «*Das sensibilisierende Vermögen von Spermaeiweiss ist in den vorliegenden Versuchen ein so geringes, dass die Verwendbarkeit einer organspezifischen Spermatozoenanaphylaxie pro foro ausgeschlossen scheint.*» Im Gegensatze dazu konnte DUNBAR (1910) auf dem Wege der Anaphylaxie keine **qualitativen** Unterschiede zwischen Geschlechtszellen und Eiweisskörpern anderer Körperteile machen, weil solche Stoffe immer Anaphylaxie herbeiführten (l. c. S. 471).

Ziemlich verwirrend sind auch die Befunde von SATA (1913), wobei die Anaphylaxie durch Digerierung der antigenen (tuberkulösen) Substanzen mittels Heilserums oder Normalserums und bei Verwendung sowohl aktiven als auch inaktivierten Komplements (i. e. komplementlos) hervorgerufen worden wäre, was mit

[1] Zitiert nach T. FELLMER 1914, l. c. S. 22.

dem durch FRIEDBERGER und seine Mitarbeiter präzisierten Anaphylatoxin, welches nur bei der Einwirkung des (aktiven) Komplements auf eine Antigen-Antikörperverbindung entstehen soll, durchaus nicht übereinstimmt.

Die oben erwähnten Beispiele der von einander sehr abweichenden Befunde über die Anaphylaxie zeigen uns zur Genüge, dass dieses Phänomen nicht recht charakterisiert und darum als Diagnostikum fast unbrauchbar ist.

Das Hemmnis für eine praktische Verwendung der Anaphylaxie im Sinne eines Diagnostikums bildet wohl ihre allzu hochgradige Empfindlichkeit. Infolge dieses labilen Verhaltens gelang es z. B. nicht, zwischen nativen, gekochten, verdauten, nitrierten und jodierten Eiweisskörpern, sowie zwischen den Organeiweisskörpern einen scharfen Unterschied zu machen (PICK u. YAMANOUCHI 1909, UHLENHUTH u. HÆNDEL 1910, DUNBAR 1910, BÜRGER 1914 u. a.). Die Anaphylaxie ist, wie schon auseinandergesetzt, ein abnormer Fall der Immunität, bei der die humoralen Vernichtungsprozesse antigener Substanzen die intrazellulären übertreffen. Ein unbeständiger Symtomenkomplex, welcher durch krankhafte Immunitätsvorgänge verursacht wird, darf nicht zur diagnostischen Richtschnur gemacht werden.

Nach PIÇK u. YAMANOUCHI (1908—1909) scheint diese Methode auch zum **direkten Nachweis** antigener Substanzen im Organismus brauchbar zu sein, indem die Anaphylaxie durch nachträgliche Injektion von Antikörpern passiv ausgelöst werden kann.

Klinisch bedient man sich der Anaphylaxie gewöhnlich als **indirekten Diagnostikums,** vorausgesetzt, dass die verschiedenen Tuberkulinreaktionen (KOCH, v. PIRQUET, MORO, CALMETTE) nichts anderes als anaphylaktische Erscheinungen sind.

Von der wissenschaftlichen (zahlenmässigen) Angabe anaphylaktischer Erscheinungen kann zur Zeit keine Rede sein. FRIEDBERGER u. KUMAGI (1914) und DOLD u. BÜRGER (1914) haben die Wirkungen einiger Anaphylatoxine auf ausgeschnittene Gewebe graphisch darzustellen versucht. Unter Berücksichtigung anaphylaktischer Symptome müssen die künftigen Studien über die Anaphylaxie hauptsächlich nach der graphischen oder zahlenmässigen Darstellung der Phänomene gerichtet werden, sonst kann diese Methode keine grosse wissenschaftliche Bedeutung erlangen.

Was die **Präzipitation** anbetrifft, so sprechen sich einige Autoren dahin aus, dass sie zum Zwecke der Diagnose wegen der Unspezifizität der Reaktion unbrauchbar sei (RÆBIGER 1916, PFEILER u. RŒPKE 1916 etc., vgl. auch S. 271). Seit der Erkenntnis des Wesens der immunisatorischen Spezifizität als einer Artspezifizität, deren Eigenart in der Gruppenreaktion zum Ausdrucke kommt (welch' letztere also nicht ein Argument gegen, sondern für die Spezifizität darstellt!) und seitdem es mit Hilfe der Präzipitometrie möglich geworden ist, unter Berücksichtigung der Bindungsverhältnisse zu einem zahlenmässigen Ausdruck der Reaktion zu gelangen, kann gegen die Anwendung derselben für diagnostische Zwecke kein Einwand mehr erhoben werden (vgl. S. 11, 273 u. a.).

SCHÜTZE (1909) sprach sich dahin aus, dass die Präzipitation gegenüber der Komplementablenkungsmethode sicherere Resultate ergibt. Der Schlussatz einer Arbeit von UHLENHUTH u. HÆNDEL (1910), die über die Verwertbarkeit der Anaphylaxie, Präzipitation etc. umfangreiche Untersuchungen anstellten, lautet folgendermassen: «*In allen Fällen, in denen die Präzipitinmethode zur Eiweissidentifizierung oder -differenzierung anwendbar ist, kann die Anaphylaxiereaktion wie die Komplementablenkungsmethode nur als weitere Ergänzung des Präzipitationsverfahrens herangezogen werden. Das Ergebnis der Präzipitation ist allein als ausschlaggebend anzusehen*». Dieser Schluss, wobei die Präzipitometrie nicht angewendet wurde, stimmt mit unserer Anschauung über die Präzipitation als die höchste (d. h. sicherste und stabilste) Stufe der Antigen-Antikörperbindungen vollkommen überein (vgl. S. 156 ff.).

Ausserdem ist noch in Betracht zu ziehen, dass keine anderen serologischen Erscheinungen so **exakt zahlenmässig** verfolgt werden können, wie die Präzipitation, was dieser Methode die höchste wissenschaftliche Bedeutung zukommen lässt, und dass sich dieselbe besonders gut für die **direkte Diagnose** eignet, während die übrigen Methoden fast ausschliesslich für die indirekte Diagnose verwendet werden, ein Verhalten, welches künftig der Präzipitation eine immer ausgedehntere praktische Verwendung zukommen lassen dürfte.

Wenn die Stellung und Wichtigkeit der Präzipitation als Diagnostikum gegenüber den übrigen serologisch-diagnostischen Methoden anerkannt werden, so geht daraus von selbst die diag-

nostische Bedeutung der **Koktopräzipitinogene** hervor, denn dieselben sind dazu, wie zur Genüge gezeigt wurde, geeigneter als die nativen Präzipitinogene.

3. Die diagnostische Bedeutung der Koktopräzipitinogene mikrobiotischen Ursprungs.

Um die diagnostische Bedeutung der Koktopräzipitinogene bakteriellen Ursprungs in vollem Umfange erkennen zu können, müssen wir uns der folgenden, durch unsere Versuche bekannt gewordenen Tatsachen erinnern:

1. Gegenüber den Nativpräzipitinogenen weisen die Koktopräzipitinogene eine **grössere Reaktionsbreite** auf, indem durch die Einwirkung der Siedehitze gewisse, die Präzipitation hemmende Stoffe der Vernichtung anheimfallen. Als solche kommen einmal Substanzen in Betracht, die von den Mikroorganismen selber stammen und die wir unter der Bezeichnung **Impedine** kennen lernten, dann aber ausserdem, wenn für die Gewinnung der Präzipitinogene infizierte Gewebe resp. Gewebsflüssigkeiten etc. verwendet werden, Stoffe, die darin enthalten und als **Antikörper im weiteren Sinne des Wortes resp. Pseudoantikörper** anzusprechen sind.

2. Die Koktion bewirkt ausserdem eine **Spezialisierung der Reaktion** in dem Sinne, dass durch dieselbe heterogenetische native Eiweisskörper (Pseudoantigene), welche in den antigenen Flüssigkeiten enthalten sind, und die die Bildung unspezifischer Niederschläge verursachen können, vernichtet werden.

3. Durch die Koktion werden einerseits aus den infizierten Materialien, andererseits aus den darin enthaltenen Bakterienleibern die antigenen Substanzen ausgelaugt. Da der Grad der Infektion oder die Pathogenität sowohl von der Toxinmenge als auch von der Bakterienzahl abhängt, so ist einleuchtend, dass der Effekt der durch Koktion gewonnenen Antigene (Koktopräzipitinogene) einen Indikator für den Grad der Infektion (Toxinmenge + Bakterienzahl) darstellt (vgl. S. 282—287, sowie S. 309—310 u. a.), ein Verhalten, welches gerade bei der Heranziehung der Koktopräzipitinogene die Bezeichnung «direkte Diagnose» gerechtfertigt erscheinen lässt.

Bei dieser Methode verursachen die akzidentell im Untersuchungsmaterial enthaltenen unspezifischen Bakterien keine Störung, was als ein besonderer Vorzug dieser Methode gegenüber dem

Züchtungsverfahren hervorzuheben ist, bei dem dieser Umstand öfters zu Fehldiagnosen geführt hat.

NB. Bei denjenigen Untersuchungen von FORNET, RUSS, GÆHTGENS (vgl. S. 252—254), wobei bakterielle Substanzen als Präzipitinogene in der Blutbahn nachgewiesen werden sollten, werden die Koktopräzipitinogene gute Dienste leisten, weil die antigenen Substanzen nicht im Serum,[1] sondern im zelligen Bestandteile des Blutes enthalten sind. Auch bei der klinischen Untersuchung von Blut, Urin, Fäzes, Eiter und Geweben dürfte sich für die Verwendbarkeit dieser Methode ein weites Feld eröffnen.

Für die Ausführung der direkten Diagnose mittels der Koktopräzipitinogene ist es wünschenswert, dass zu diesem Zwecke passende Antisera von möglichst einheitlicher Qualität und Wertigkeit von einer Zentrale geliefert werden.

4. Hypothetisches über das Impedin im Lichte der Aggressintheorie.

Der Nachweis der angeborenen, bakteriziden Serumstoffe bei normalen Organismen (der Alexine BUCHNER's) hat KRUSE (1893) zu der theoretischen Erwägung geführt, es könnten durch Wechselwirkung zwischen Gewebszellen und Infektionserregern besondere bakterielle Substanzen entstehen, die die Wirkung der Alexine paralysieren und so das Gedeihen der Erreger im Körper des Wirts sicherstellen. Die supponierten Gegenstoffe der Alexine nannte KRUSE «*Angriffsstoffe*» oder «*Lysine*», später «*Aggressine*». Die negative Chemotaxis bedingenden Bakterienstoffe wären nach diesem Autor identisch mit den Aggressinen und «*den virulenten Mikroorganismen eigentümlich,*» während die positiv chemotaktisch wirkenden Stoffe «*in ziemlich gleicher Menge von virulenten wie von abgeschwächten Bakterien gebildet werden.*» KRUSE nimmt also bei virulenten Mikroben ausser den allgemein toxischen Substanzen bakterieller Natur (Toxalbuminen) noch eine besondere Art von Substanzen an, welche speziell gegen die Alexine gerichtet sind.

VAN DE VELDE (1894) hat in den Kulturfiltraten von Staphylokokken Substanzen nachgewiesen, die Leukozyten abtöten und nannte dieselben in Analogie zur «*substance bactéricide des humeurs*» (Serumalexin) «*substance leucocide*» oder «*leucocidine*» (l. c. S. 434, vgl. auch S. 38 dieser Arbeit). Diesen Stoffen vindizierte

[1] In dieser Hinsicht sind ferner die Arbeiten von FORNET und seinen Mitarbeitern (SCHERESCHEWSKY, EISENZIMMER und ROSENFELD 1907), sowie von MEYER, 1907, zu berücksichtigen.

er nicht nur ein leukozytenfeindliches Verhalten, sondern auch die Eigenschaft, die bakterizide Serumwirkung zu neutralisieren, indem er sich folgendermassen äusserte: *« Du moment que l'hypothèse précédente tombe à faux, il faut bien admettre la seconde: il existe dans les cultures des staphylocoques certains produits microbiens, les substances favorisantes de plusieurs auteurs, la Lysine de KRUSE, qui neutralisent l'action bactéricide des humeurs »* (l. c. S. 441).

DENYS und VAN DE VELDE (1895) berichteten sodann, dass durch Vorbehandlung von Kaninchen mit keimfreien Staphylokokkenkulturfiltraten Antiseren gewonnen worden seien, die die deletären Effekte der Leukozidine neutralisieren (« *antileucocidine* », l. c. S. 368).

NB. Wie sich aus der Diskussion über die Antikomplemente, Antiambozeptoren etc. ergibt, kann es sich dabei nicht um einen spezifisch gegen Leukozidin gerichteten Antikörper handeln, sondern lediglich um Antistaphylokokkeneiweiss-Serum mit seinen allgemeinen Eigenschaften (vgl. S. 38).

Diesen Gedankengang früherer Forscher, den auch L. DEUTSCH (1903) verfolgt hatte (zitiert nach BAIL 1905, l. c. S. 341, 365 u. 370) nahm dann BAIL wieder auf, um ihn in seiner Aggressintheorie zu einer Bedeutung gelangen zu lassen, welche die bakteriolytische Immunitätslehre PFEIFFER's in den Hintergrund drängte.

NB. In seiner diesbezüglichen Arbeit (Archiv für Hygiene, 1905, Bd. 52, S. 272) hat BAIL erstens keinen Unterschied zwischen der Bakteriolyse und Bakterizidie gemacht (l. c. S. 274—322), zweitens ist er auf die wesentliche Frage, ob PFEIFFER überhaupt die « *vollständige Auflösung* » der Mikroben (PFEIFFER, Zeitschr. f. Hyg. 1895, Bd. 19, S. 78) tatsächlich nachgewiesen hat, nicht eingetreten, indem er die Bakteriolyse im wörtlichen Sinne PFEIFFER's ohne weiteres annahm (l. c. S. 316). Wir verweisen in dieser Hinsicht auf unsere Diskussion über das bakteriolytische Prinzip der Immunität, S. 419 ff.

Es ist an dieser Stelle noch darauf aufmerksam zu machen, dass BAIL 1913 gemeinschaftlich mit ROTKY der Meinung war, dass spezifische Antikörper « *rein humoral* », d. h. unabhängig von der Sekretion der Zellen, durch künstliche Konzentrierung der normal vorkommenden Antikörper im weiteren Sinne des Wortes erzeugt werden können (l. c. S. 414, vgl. auch S. 87, 89 und 425 dieser Arbeit). In dieser Hinsicht vergleiche man unsere Begriffsbestimmung der Antikörper (S. 398).

BAIL vindizierte seinerzeit der Aggressintheorie eine praktische Bedeutung, von der Voraussetzung ausgehend, dass es unter den Bakteriensubstanzen die Aggressine wären, die zeitlich als

erstes kausales Moment bei der Entstehung der Krankheit in Betracht fielen, die also zur Krankheitsauslösung befähigt seien, und dass daher vornehmlich den gegen diese gerichteten Antikörpern bei der Immunität eine wichtige Rolle zukomme. Er hatte dabei also die Vorstellung, dass die Infektionserreger im Organismus, welcher über Antiaggressine verfügt, nicht mehr imstande seien, sich zu vermehren und somit den Ausbruch der Krankheit herbeizuführen, sondern dass sie unter dieser Bedingung lediglich den Charakter von Saprophyten hätten. Daraus zog er den Schluss, dass die Immunisierung mittels der Aggressine als die rationellste zu bewerten sei. Da die Aggressine nach seiner Theorie nicht in Kulturen, sondern nur im Körper der infizierten Organismen an Ort und Stelle der Entzündung enthalten sein müssten, so bedienten sich BAIL und seine Mitarbeiter zu diesem Zwecke der Ödemflüssigkeiten, Exsudate etc., die durch Zentrifugation von zelligen Elementen möglichst befreit und durch Zusatz von Antiseptikum keimfrei gemacht worden waren.

WASSERMANN u. CITRON (1905) und CITRON (1906) konnten indessen auf dem Wege der Tierversuche keinen merklichen Unterschied zwischen solchen Aggressin enthaltenden Materialien («*natürlichen Aggressinen*» der Autoren) und den durch Digerierung der Bakterien in aseptischen Aleuronatexsudaten, Normalseren oder destilliertem Wasser in vitro gewonnenen, löslichen Bakteriensubstanzen («*künstlichen Aggressinen*») feststellen. Sie bestätigten also den Befund BAIL's, dass Bakterien eine Substanz enthalten, die «*bei gleichzeitiger Injektion mit den Bakterien eine Virulenzsteigerung zu bewirken imstande ist*» und ergänzten denselben insofern, als sie den Nachweis erbrachten, dass diese Substanz (Aggressin) nicht nur am Orte der Entzündung, sondern auch in Reinkulturen enthalten und sowohl in Körperflüssigkeiten als auch in destilliertem Wasser löslich ist (CITRON, Zeitschr. f. Hygiene, 1906, Bd. 52, S. 246).

Die eingangs dieser Arbeit mitgeteilte Tatsache, dass die nativen Kerzenfiltrate der Reinkulturen durch die Siedehitze so beeinflusst werden, dass sie dann mit den homologen Antiseren eine grössere Menge Präzipitat erzeugen, stimmt mit den oben erwähnten Befunden der Autoren über die Aggressine insofern überein, als darnach der allgemeine Schluss berechtigt ist, dass Bakterien Substanzen absondern, die die Bindung des Antikörpers

an das Antigen resp. die Antigenaufnahme durch die lymphatischen Zellen verhindern (Impedine resp. Aggressine) und so dem höheren Organismus durch Unterbindung seiner immunisatorischen Bestrebungen gefährlich werden müssen. Ueber den Kausalnexus, wie er sich aus den wechselseitigen Beziehungen von Makro- und Mikroorganismus ergibt, machen wir uns vorläufig die in der folgenden Darlegung wiedergegebene Vorstellung, die sich zwar noch nicht in allen Teilen auf feststehende Tatsachen gründen kann, die wir aber nichtsdestoweniger für die Orientierung der künftigen Forschung für nützlich erachten.

Ein höherer Organismus erwehrt sich des schädlichen Einflusses einer Infektion oder Intoxikation durch bakterielle Substanzen in zweifacher Weise. Er schützt sich in erster Linie vor diesen Noxen durch die Produktion von Substanzen, denen die Fähigkeit innewohnt, jene Gifte zu binden und so in der Ausübung ihrer deletären Funktion mehr oder weniger zu hindern. Diese Schutzstoffe werden dargestellt durch die Antikörper im weiteren Sinne des Wortes und die spezifischen Antikörper. Dadurch wäre aber die drohende Gefahr nicht endgültig abgewendet, denn zur Vernichtung des Gegners sind die Antikörper als solche nicht befähigt. Dazu bedarf es eines komplizierteren Apparates, wie er dem Makroorganismus in der Gesamtheit der Funktionen der lymphatischen Zellen zur Verfügung steht. Erst durch die physiologische und spezifische phagozytierende Tätigkeit seiner lymphatischen Zellen ist der Makroorganismus imstande, sich endgültig seines Feindes zu erwehren. Den Antikörpern kommt also ein lediglich defensiver (schützender), der Gesamtheit der Funktionen der lymphatischen Zellen aber ein offensiver (deletärer, aktiver) Charakter zu.

Als einen Spezialfall der Zerstörung bakterieller Noxen haben wir die (sowohl extra-, als auch intrazellulär sich abspielenden) Vorgänge der Bakterizidie und Bakteriolyse zu betrachten, wenn nämlich diese Noxen durch vollständige Zellelemente dargestellt werden. Durch diese Prozesse leitet der höhere Organismus sein Zerstörungswerk ein. Ihr deletärer Charakter bekundet sich in der Tatsache, dass es zu ihrem Zustandekommen bereits eines komplexeren Mechanismus bedarf, als er in der einfachen Antikörperwirkung sich dokumentiert; denn nur durch das Zusammen-

wirken von Antikörper und Komplement können diese Vorgänge verwirklicht werden.[1]

Verfügt nun der höhere Organismus über einen so hoch entwickelten Abwehrapparat gegenüber den schädigenden Einflüssen des Mikroben, so kann auf der anderen Seite der Nachweis einer ähnlichen Differenzierung der Abwehrfunktionen beim Mikroorganismus nicht überraschend sein. Mit demselben Rechte wie der Makrorganismus müsste auch der Mikroorganismus seine Schutzstoffe produzieren können gegen die ihm schädlichen Einflüsse der Antikörper und Komplemente, sowie der Gesamtheit der Funktionen der lymphatischen Zellen (Fig. 48 II, Pfeil 1 oder Fig. 50 A, Pfeile 3, 4 und D).

Eine bestimmte Kategorie von Schutzstoffen ist jedem Lebewesen auch im normalen Zustande eigen. Solche Substanzen befinden sich im Körper des normalen höheren Organismus. Es sind die Antikörper im weiteren Sinne des Wortes. Lassen sich Stoffe mit analoger Funktion auch im Körper des Mikroben nachweisen? Wenn die Antikörper den Angriff der schädlichen bakteriellen Substanzen bis zu einem gewissen Grade durch Bindung zurückhalten, so gelangen nun gewisse Schutzstoffe der Bakterien zu ähnlicher Wirkung, indem sie jene dem Mikroben schädlichen Schutzsubstanzen des Gegners durch negative Chemotaxis von ihm fernhalten. Es sind das die Impedine, deren Wirkung sich in einem Gemisch von nativen Kulturfiltraten und homologem Antikörper nachweisen lässt in einer Hemmung der Verbindung von Antikörper und bakterieller (antigener) Substanz.

Wie der höhere Organismus beim Angriff des Mikroben sich nicht auf die a priori vorhandenen Antikörper (im weiteren Sinne des Wortes) verlässt, sondern zur Produktion spezifischer Antikörper übergeht, so lässt sich des Weitern erwarten, dass auch dem Mikroorganismus, wenn er sich im Körper des Infektionsträgers befindet, für seine Verteidigung die von vornherein vorhandenen Schutzstoffe bald nicht mehr genügen können, sodass

---

[1] In analoger Weise wie es universelle und spezifische Schutzstoffe (mit ausschliesslich bindender Wirkung) gibt, so lässt sich auch zwischen unspezifischer und spezifischer Bakterizidie und Bakteriolyse unterscheiden. Der unspezifische Prozess verdankt seine Entstehung dem Alexin BUCHNER's, einer kombinierten Wirkung von EHRLICH'schem thermolabilem Komplement (Alexin BORDET's) und Antikörper im weiteren Sinne des Wortes.

er im Kampf ums Dasein seinerseits ebenfalls spezifische Abwehrstoffe bilden muss. Diese spezifischen bakteriellen Schutzstoffe werden nun nach unserer Ansicht durch die Aggressine früherer Autoren dargestellt. Oedemflüssigkeiten resp. Exsudate der infizierten Körper müssen somit mehr bakterielle Schutzstoffe enthalten als Reinkulturen resp. deren Nativfiltrate.[1]

Wir haben tatsächlich nachgewiesen, dass native Extrakte von infizierten Organen gegenüber solchen von Reinkulturen die die Präzipitation hemmenden Substanzen in einer grösseren Menge enthalten (S. 67/68, sowie S. 259). Da jedoch Oedemflüssigkeiten, Exsudate oder Extrakte der infizierten Gewebe ausser den Impedinen (Aggressinen) noch Antikörper im weiteren Sinne des Wortes und sogenannte freie Rezeptoren der giftempfindlichen Parenchymzellen (Pseudoantikörper) enthalten können, so liessen sich unsere Befunde nicht ganz auf die Wirkung der Impedine (Aggressine) zurückführen. Es wäre von Interesse, zu prüfen, ob die die Präzipitation hemmende Eigenschaft der sogenannten künstlichen Aggressine der Autoren (siehe oben, S. 476) gegenüber den natürlichen weniger ausgeprägt sei.

Wie der Makroorganismus sich gegenüber dem Mikroorganismus mittels der Antikörper schützt und den letzteren erst durch die Gesamtheit seiner Zellfunktionen direkt zerstört, so kann sich andererseits auch der Mikroorganismus nicht mit der ausschliesslichen Absonderung von (defensiven) Schutzsubstanzen, wie sie durch Impedine und Aggressine dargestellt werden, begnügen, sondern muss noch einen Schritt weiter gehen, indem er jetzt die ihm schädlichen Substanzen durch seine physiologische Zelltätigkeit (unter anderem Toxinbildung) direkt (offensiv) zerstört.

Die geschilderten Vorgänge können unter einen einheitlichen Gesichtspunkt gebracht werden durch folgende Hypothese: Es ist einerseits nachgewiesen, dass die Schutzstoffe des Makroorganismus (Antikörper) durch Bindung der deletären (antigenen) Substanzen des Mikroorganismus wirken, dass andererseits die Schutzsubstanzen des Mikroorganismus, soweit es Impedine sind, jene Bindung verhindern. Die Schutzwirkung der vom höheren Organismus gebildeten Substanzen ist also von anderer Qualität als jene der bakteriellen Schutzstoffe. Vindizieren wir jetzt allen diesen Schutzsubstanzen beide Qualitäten der Schutzwirkung, d. h.

---

[1] Mit der erhöhten Bildung von Schutzstoffen von Seite des Mikroben dürfte sehr oft zugleich eine solche direkt deletär (toxisch) wirkender bakterieller Substanzen einhergehen, was durch das Parallelgehen der Virulenzsteigerung und Giftigkeit, das nach Tierpassagen bemerkbar wird, ziemlich deutlich bewiesen zu sein scheint.

die Bindung der schädlichen Substanzen einerseits und die Hemmung der bindenden Wirkung der Schutzstoffe des Gegners andererseits, so gelangen wir zu folgender Vorstellung über die zwischen Makro- und Mikroorganismus sich abspielenden Vorgänge:

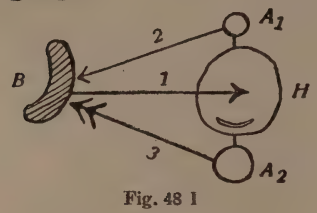


Fig. 48 I

Der Mikrobe (Fig. 48 I *B*) produziert gewisse Substanzen infolge seiner eigenen normalen Lebensfunktionen. Ein Teil dieser Substanzen wirkt zufälliger Weise gegenüber dem höheren Organismus als deletäres Gift. (Pfeil 1). Diese Wirkung wird dank des im höheren Organismus *(H)* a priori existierenden Universalantikörpers (Antikörpers im weiteren Sinne des Wortes, A_1) zum Teil aufgehoben (Pfeil 2). Infolge seiner ungenügenden Funktion wird nach einer gewissen Zeit der spezifische Antikörper (A_2) gebildet, der nun an der Bindung der deletären Substanzen in intensiverer Weise teilnimmt (Pfeil 3). Der Wirkungsmechanismus solcher Antikörper wurde bereits erwähnt (S. 337, 409 ff). **Sowohl A_1, als auch A_2 verbinden sich mit dem Bakterienleib resp. den gelösten bakteriellen Substanzen (B), vernichten sie jedoch nicht. Die Schutzwirkung führt nicht zu einer Zerstörung.**

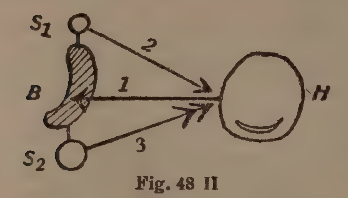


Fig. 48 II

Auch der höhere Organismus bildet auf Grund seiner normalen vitalen Funktionen gewisse Substanzen, die gegenüber dem Bakterium toxisch wirken (Fig. 48 II, Pfeil 1). Die Natur derartiger Substanzen ist noch unbekannt. (Den Antikörpern A_1 und A_2 als solchen kommt diese Wirkung nicht zu). Dagegen schützt sich der Mikrobe (B) mittels des a priori vorhandenen Schutzstoffes (S_1), der in jeder Reinkultur vorhanden sein muss (Impedin), jedoch ungenügend. Nach einiger Zeit bildet er daher einen spezifischen Schutzkörper (S_2), der in Ödemflüssigkeiten, Exsudaten usw. zu finden sein wird (Aggressin Bail's). Auch hier kommt die Verbindung der bakteriellen Schutzstoffe mit schädlichen Stoffen des höheren Organismus nicht einer Zerstörung der letzteren gleich.

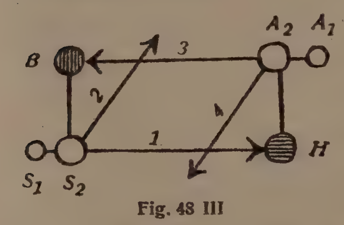


Fig. 48 III

Nachdem es nun in der geschilderten Weise zu einer Wechselwirkung zwischen Makro- und Mikroorganismus gekommen ist, so wird sich jetzt auch die andere Qualität der Schutzwirkung der schützenden Substanzen geltend machen können, nämlich die hemmende, negativ chemotaktische. Die vom Mikroorganismus gebildeten Schutzstoffe S_1 und S_2 (Impedin + Aggressin) verbinden sich einerseits mit den deletär wirkenden Substanzen des Makroorganismus *H* (Fig. 48 III, Pfeil 1) und hindern andererseits die Antikörper des Makroorganismus A_1 und A_2 in ihrer Wir-

kung (Pfeil 2). Dasselbe tun die Schutzstoffe (Antikörper) des Makroorganismus gegenüber dem Mikroorganismus (Pfeil 3 und 4).

Halten sich die antagonistisch wirkenden Schutzstoffe das Gleichgewicht (wie es in Fig. 49 dargestellt ist), so wird dadurch der Kampf ums Dasein (Entzündung) zwischen Bakterium *(B)* und höherem Organismus *(H)* aufgehoben. Die Mikroorganismen führen im Körper des Wirtes ein rein saprophytisches Dasein, dieser ist zum Bazillenträger geworden.

Dieser Zustand muss auch in den Intervallstadien der chronischen Infektionskrankheiten, wie Tuberkulose, Lepra, Syphilis etc., bestehen.

Fig. 49.

(Die serologische Bedeutung der Vakzinetherapie dürfte somit in der Aufhebung eines solchen Gleichgewichtszustandes zu suchen sein).

Erhalten dagegen die Abwehrkräfte des höheren Organismus die Oberhand, wie es in Fig. 50 A wiedergegeben ist (Pfeil 3 und 4), so gelangen seine deletären Funktionen, welche sonst durch 1 und 2 paralysiert werden, jetzt zur Wirkung (Pfeil *D*) und zwar immer unter Mitwirkung der Antikörper (Pfeil 3). Es ist das der Fall bei der erfolgreichen Bakterizidie, Bakteriolyse und vor allem bei der intrazellulären Vernichtung der Noxen durch die lymphatischen Zellen (Inkubation und Heilung). Die Pfeile 3, 4 und *D* stellen das humoral-phagozytäre Prinzip der Immunität bildlich dar (vgl. S. 427). Erweisen sich aber die Abwehrkräfte des Bakteriums als stärker, wie es in Fig. 50 *B* zur Darstellung kommt, so wird es zur Zellvergiftung und zum Zelltod des höheren Organismus kommen (Pfeil *D*).

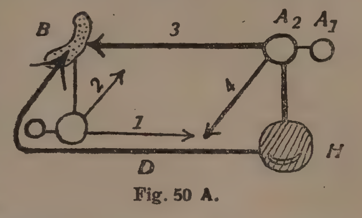


Fig. 50 A.

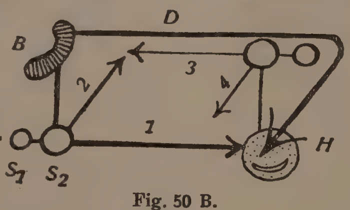


Fig. 50 B.

Es ist das der Fall bei der erfolgreichen Agressinwirkung. Es kommt also den Antikörpern (A_1, A_2), sowie Impedinen und Aggressinen (S_1, S_2) in unserer Hypothese keine eigentlich giftige, den feindlichen Organismus direkt schädigende Eigenschaft zu, sondern sie schützen lediglich den eigenen Körper gegenüber dem Angriff des Gegners (Pfeil *D*) und verbessern so seine Aussichten im Kampfe ums Dasein.

Aus den obigen Ausführungen ergibt sich, dass die Impedine und Aggressine einerseits und die Antikörper andererseits Antagonisten im strengsten Sinne des Wortes sind. Sie verbinden sich selber nicht, sie hemmen gegenseitig sowohl durch Bindung als auch durch negative Chemotaxis die Funktion ihrer

Muttersubstanz, der sie, soweit es sich um lebende Zellen handelt, ihre Entstehung verdanken, und welche auf Seite des höheren Organismus durch die lymphatischen Zellen resp. der Gesamtheit ihrer Lebensfunktionen entsprungene, noch nicht genau definierte, gegenüber dem Mikroben schädlich wirkende Substanzen, auf Seite des Mikroorganismus durch den Bakterienleib resp. seine Toxine dargestellt wird, sie verhindern sich also gegenseitig in der Ausübung dieses bindenden, hemmenden und darum schützenden Aktes. Der Parallelismus in der Wirkungsart dieser Schutzstoffe legt die Vermutung nahe, dass wir es dabei mit Körpern zu tun haben, die auch in chemisch-physikalischer Richtung gewisse Analogien aufweisen. Die Richtigkeit dieser Vermutung gewinnt an Wahrscheinlichkeit angesichts der Tatsache, dass die Funktion dieser Stoffe durch Hitzewirkungen aufgehoben wird, welche zu einer Zerstörung der Wirksamkeit ihrer Muttersubstanzen, welche in der Eiweissnatur und der damit verbundenen Toxizität zum Ausdruck kommt, noch nicht genügen.

Aus der Tatsache, dass die Schutzsubstanzen nur imstande sind, die Noxen des Gegners zu binden, nicht aber, sie zu zerstören, ergibt sich des Weiteren der Schluss, dass sie auch nicht zur Antikörperauslösung befähigt sein können, mit anderen Worten, sowohl Impedine und Aggressine als auch Antikörper als solche können niemals homologe Antagonisten auslösen; es gibt also keine Antiimpedine, Antiaggressine und Antiantikörper sui generis (vgl. Fig. 3, S. 30, sowie S. 435).

Für die Praxis der Immunisierung ist aus diesen Erwägungen zu folgern, dass dabei **die als Impfstoff dienenden antigenen Substanzen von den Impedinen und Aggressinen befreit werden müssen,** denn solche Substanzen erzeugen einerseits keine Antikörper und andererseits verhindern sie den Vorgang der Antigen-Antikörperbindung resp. der energischen spezifischen Phagozytose, die Vorbedingung für die Erreichung der Immunität.

NB. Wenn NEUFELD die nativen Filtrate der Pneumokokkenkulturen zum Zwecke der Immunisierung der Tiere wegen der Giftigkeit als unbrauchbar findet, so dürfte die Ursache dafür in der Anhäufung der Impedine, die namentlich die immunisatorischen Vorgänge verhindern, zu suchen sein (vgl. Fig. 50 B). Wenn BAIL, KIKUCHI, WEIL etc. mit Oedemflüssigkeiten oder Exsudaten die sonst schwer immunisierbaren Tiere mit Erfolg vorbehandelt

haben, so stimmt dies mit der erfolgreichen Immunisierung mittels sensibilisierter Vakzine. Denn diese immunogenen Materialien stellen nichts anderes dar als mit Immunkörpern (teils auch mit Pseudoimmunkörpern) versetzte Antigene (siehe Fig. 47, A, S. 459).

5. Zur praktischen Verwendung der Koktoimmunogene (Koktopräzipitinogene) an Stelle der Bakterienaufschwemmung (Vakzine). — Koktoimmunogentherapie.

In früheren Zeiten waren die Autoren geneigt, gelösten toxischen Substanzen (Toxalbuminen) jede immunisierende Eigenschaft abzusprechen (BRIEGER, KITASATO u. WASSERMANN 1892 u. a.). BEHRING konnte jedoch 1890 Meerschweinchen durch keimfreies Pleuratranssudat von an Diphtherie eingegangenen gleichen Versuchstieren mit Erfolg immunisieren.

Es ist dann nach und nach bekannt geworden, dass sowohl bakterizide (antiinfektiöse), als auch antitoxische Immunkörper auch durch gelöste bakterielle Substanzen ausgelöst werden können WOOLDRIDGE 1887, HAHN 1897, BEHRING u. KITASATO 1890, METSCHNIKOFF, ROUX u. TAURELLI-SALIMBENI 1896, MARKL 1898, 1901, 1903, RANSOM 1895, WASSERMANN 1896, BASSENGE u. MAYER 1905, MACFADYEN 1907, TIBERTI 1906, AOKI 1914, ARIMA u. SAKAMURA 1914, v. EISLER u. LÖWENSTEIN 1912, 1915 u. a. m.). Hierzu vergleiche man besonders die Arbeit von R. KRAUS (1908) über die Beziehungen der sogenannten Endotoxine zu den Toxinen, sowie die von BAIL (1917) über Choleraantitoxin.

DE WÆLE u. SUGG (1905) teilten folgendes mit: «*Das 3—7 Tage lange Verweilen von Säckchen, die eine kleine Quantität Vaccine enthalten, unter der Haut des Kalbes immunisiert dieses gegen eine spätere Impfung. Das Vaccinegift muss also Substanzen liefern, die auch ohne jeden Druck durch eine Membran diffundieren und im Stande sind, die Immunität herbeizurufen.*»

Ebenso konnten Hämolysine, Hämagglutinine nicht nur durch Erythrozyten, sondern auch durch gelöste Erythrozytensubstanzen oder normale Seren ausgelöst werden (v. DUNGERN 1899, EHRLICH u. MORGENROTH 1900, NOLF 1900, P. Th. MÜLLER 1902, MORGENROTH 1902, KLEIN 1905, BANG u. FORSSMAN 1906, DAUTWITZ u. LANDSTEINER 1907, K. TAKAKI 1908).

GENGOU (1902) äusserte sich darüber folgendermassen: «*Ainsi donc, la production de sensibilisatrice par un organisme*

n'est pas nécessairement liée à la morphologie de l'élément injecté; l'organisme fait contre des substances dépourvues de structure cellulaire ce qu'il fait contre des éléments histologiquement définis» (l. c. S. 745).

Nach v. DUNGERN (1899, 1900) konnten sogar Antirinderserum sowie Antikuhmilchserum neben ihren spezifischen Wirkungen auf Rinderepithel bezw. Kuhmilch auch die roten Blutkörperchen des Rindes spezifisch auflösen. Parallele Befunde wurden auch von MOXTER (1900) über Antispermaserum, von SCHÜTZE (1901) über Antimenschenmuskelserum, von GENGOU (1902) und MEYER u. ASCHOFF (1902) über Laktosera beigebracht. Dabei haben v. DUNGERN und MOXTER die Gemeinschaftlichkeit der Antikörper gegen Erythrozyten, Spermatozoen, Epithelien, Milch, Drüsenzellen etc. desselben Organismus nachgewiesen, — eine Tatsache, welche die Richtigkeit des «*Gesetzes der Arteinheit*» der Eiweisskörper (M. ASCOLI, HAMBURGER) bestätigt.[1]

Andererseits wurde an einem grösseren Material festgestellt, dass gelöste Bakteriensubstanzen durch die Siedehitze ihre immunogenen Eigenschaften nicht verlieren (vgl. S. 201—215). Auch zeigte es sich, dass die Eigenschaft der nativen, löslichen Bakteriensubstanzen, die Verbindung von Antigen und Antikörper zu verhindern, durch Siedehitze vernichtet wird. Endlich wurde beobachtet, dass den ausgekochten Bakterienrückständen (Pneumokokken, Typhusbazillen) fast gar keine immunisatorische Wirkung zukommt, während die Dekokte der Kulturen bei anscheinend stark herabgesetzter Giftwirkung ein beträchtliches immunisatorisches Vermögen aufweisen. Ausserdem wurde ein Parallelgehen von Präzipitinogengehalt und immunisatorischem Effekt konstatiert.

Alle diese Tatsachen lassen die Idee zur praktischen Einführung der gelösten und gekochten Bakteriensubstanzen als immunogenes Mittel an Stelle der Bakterienaufschwemmungen (Vakzine) als ziemlich begründet erscheinen.

Zu einem Bedenken könnte dabei vielleicht die Frage Veranlassung geben, gemäss der bakteriolytischen Immunitätslehre PFEIFFER's, ob durch diese Stoffe auch bakteriolytische Immun-

[1] v. DUNGERN konnte durch Taubenserum spezifisches Hämolysin herbeiführen, während er andererseits fand, dass weder das Hämoglobin noch das Stroma die Bildung des Immunkörpers bedingt.

körper erzeugt werden. Dies ist nun bei manchen löslichen gekochten Bakteriensubstanzen auch der Fall (vgl. S. 206—208). Mit dem Rinderblutdekokte konnten wir jedoch keinen hämolytischen Ambozeptor herbeiführen (S. 387), so dass anzunehmen ist, dass die Lysinogene ziemlich koktolabil sind. Da wir aber den Nachweis erbracht haben, dass dem bakteriolytischen Prinzip bei immunisatorischen Vorgängen keine wesentliche Bedeutung zukommen kann (vgl. S. 422 ff), so darf in diesem koktolabilen Verhalten der Lysinogene kein Argument gegen die prophylaktische und therapeutische Verwendbarkeit der Koktoimmunogene erblickt werden.

NB. Das in dieser Arbeit niedergelegte Tatsachenmaterial mit den darauf basierenden theoretischen Abstraktionen stellt bloss die Einleitung dar für die Inaugurierung der Koktoimmunogenbehandlung an Stelle der bisherigen Bakteriotherapie. Es bedarf für jede Mikrobenart noch sorgfältiger Untersuchungen, bis von einer praktischen Verwendung der Koktoimmunogene beim Menschen die Rede sein kann.

Auch muss untersucht werden, ob den serologisch rein dargestellten Koktopräzipitinogenen (-immunogenen) gewisser Krankheitserreger, wie z. B. der Tuberkelbazillen, überhaupt eine praktische Verwendbarkeit zukomme.

Die Ursache der geringen therapeutischen Wirksamkeit der Tuberkuline vermutete man in dem Umstande, dass keines der Tuberkulinpräparate ein Vollantigen, sondern lediglich Partialantigene darstelle. Im Gegensatz zu dieser Auffassung bemerkte SCHLAUDRAFF 1911 mit Recht folgendes: « *Aber es fragt sich sogar sehr, ob es nicht umgekehrt zweckmässig wäre, aus den vielen im Tuberkelbacillus vorhandenen und von ihm abgesonderten Stoffen solche zu isolieren, denen ein immunisatorisches und heilendes Prinzip innewohnt.* » Die Richtigkeit dieser Vermutung dürfte wohl durch die Anwendung unserer Darstellungsmethode der serologisch reinen Antigene ihre Bestätigung finden.

Die Pocken gehören zu den Krankheiten, deren Erreger zwar noch unbekannt ist, durch deren Virus sich aber nichtsdestoweniger eine ziemlich sichere und relativ langdauernde Immunität herbeiführen lässt. Es wäre daher von Interesse, zu prüfen, ob die Koktopräzipitinogene der Pockenlymphe als Immunogene praktisch verwendbar seien (wobei als Lymphespender auch z. B. tuberkulös erkrankte Tiere wohl ohne Nachteil benutzt werden dürften).

v. PROVAZEK und YAMAMOTO (1909) sprachen sich dahin aus, « *dass die Vakzineimmunität eine reine histogene Hautimmunität ist und dass man bei der Vakzine ebenso wie bei der Variola mit einer Serum-Immunität in der Praxis nichts ausrichten kann* ». « *Eine allgemeine Hautimmunität* », meinen die Autoren, « *kann aber nur auf aktivem Immunisierungswege derzeit erreicht werden* » (l. c. S. 2629). Der Begriff der « *histogenen Immunität* » im Sinne der Autoren ist uns nicht klar. Die klinischen und pathologisch-anatomischen Befunde der mit Pocken infizierten Organismen, sowie die Tatsache der Vaccina generalisata, die nach der Vaccination hervorgerufen wird, sprechen dafür, dass sich das Pockenvirus, wie bei anderen akuten exanthematischen Infektionskrankheiten,

während einer gewissen Inkubationszeit im Innern des Körpers vermehrt und dann hämatogen nicht nur die Haut, sondern auch im allgemeinen die Epithelien (des Nasenrachenraumes, der Trachea, des Verdauungstraktus) affiziert. Auch bei der Pockenimmunität müssen somit die lymphatischen Zellen eine grosse Rolle spielen. (Nachweis des Pockenantigens im zirkulierenden Blut, siehe oben.) Die «*histogene Immunität*», die man etwa in dem Sinne auffassen würde, dass bloss die Parenchymzellen allein ohne Beteiligung der lymphatischen Zellen die Immunität herbeizuführen imstande wären, muss nach unserem Dafürhalten als eine zu exzentrische Ansicht abgelehnt werden (vgl. die Definition der Immunität, S. 428).

6. Zur praktischen Verwendung der spezifischen Präzipitate an Stelle der sensibilisierten Vakzine.

Wenn die Verwendung der Koktoimmunogene an Stelle der Bakterienaufschwemmungen (Vakzine) als begründet erscheinen kann, so darf auch die Verwendung der spezifischen Präzipitate an Stelle der sensibilisierten Vakzine vorgeschlagen werden, denn spezifische Präzipitate sind reine Antigen-Antikörperverbindungen, die serologisch amphoter reagieren.

RUPPEL u. RICKMANN (1910) äusserten bereits die Idee, spezifische Präzipitate als Schutz- und Heilstoffe bei der Tuberkulose anzuwenden, indem sie sich folgendermassen aussprachen: «*Die Versuche mit solchen Präzipitaten haben um so mehr Aussicht auf Erfolg, als bei der Erzeugung der spezifischen Niederschläge nicht nur das Präzipitin, sondern alle anderen Immunkörper aus dem Serum schwinden und sich im Präzipitat vorfinden*». BAIL u. TSUDA (1909) konstatierten bezüglich Cholera, dass von den Präzipitaten vor allem auch lytische Ambozeptoren gegen Choleravibrionen abgespalten wurden (vgl. S. 94). Weder RUPPEL u. RICKMANN, noch BAIL u. TSUDA verstanden jedoch unter den Präzipitaten echte Antigen-Antikörperverbindungen in reinem Zustande.

Die sensibilisierten Vakzine stellen meist eine Vermischung von mit Antikörpern beladenen Bakterien und spezifischen Präzipitaten dar, was aus der Darstellungsweise derselben hervorgeht. Demzufolge darf nicht behauptet werden, dass die Erfolge solcher Präparate nur auf die mit Antikörpern gepaarten **Bakterienleiber** zurückzuführen seien, während den spezifischen Präzipitaten dabei keine Wirkung zukomme. Gerade im Gegenteil muss angenommen werden, dass spezifische Präzipitate eine viel leichter resorbierbare Form darstellen, als die sensibilisierten Mikroben,

aus denen ja die wirksamen Substanzen ausserhalb oder innerhalb der lymphatischen Zellen zunächst austreten müssten, bevor sie vernichtet werden können. Die intrazelluläre Vernichtung dieser Stoffe bildet aber den Ausgangspunkt für die immunisatorischen Vorgänge im Organismus.

Die Behandlung der Infektionskrankheiten mittels spezifischer Präzipitate verdient noch besonderes Interesse, weil bei der Verwendung sensibilisierter lebender Mikroben (BESREDKA) die Infektionsgefahr nicht ganz ausgeschlossen ist und nach Schutzimpfungen durch das fixe Laboratoriumsvirus der Tollwut in seltenen Fällen Menschen infiziert worden waren (KOZEWALOW 1914), dann ferner, weil wir in ihr ein Mittel an der Hand haben, auch bei Erkrankungen, deren Erreger noch nicht bekannt oder schwer zu züchten sind, in prophylaktisch-therapeutischer Hinsicht zum Ziele zu gelangen.

Erst nach langjährigen, sorgfältigen Forschungen wird es möglich sein, die Bedeutung der spezifischen Präzipitate für Prophylaxis und Therapie gegenüber den sensibilisierten Vakzinen in ihrer vollen Tragweite zu erkennen.

Sollte sich bei gewissen Mikroorganismen eine Kokto- resp. Thermolabilität ihrer antigenen Substanzen herausstellen, sodass eine Präzipitaterzeugung mit gekochtem Material nicht möglich wäre, so müsste eine solche mit weniger intensiver Hitzeeinwirkung ausgesetztem oder selbst nativem Antigen versucht werden.

Auch die für die Praxis wichtigen Fragen, ob die spezifischen Präzipitate während längerer Zeit haltbar seien (vgl. S. 95), und ob nicht im Laufe der Zeit giftige Modifikationen der wirksamen Substanzen eintreten können, harren noch der Klärung.

Angesichts des «*paradoxen*» Phänomens, wonach eine zu grosse Dosis Antikörper nicht nur die *lytischen*, sondern auch die *antitoxischen* Vorgänge zu verhindern scheint (NEISSER-WECHSBERG, MARKL, besonders BAIL, 1917 l. c. S. 114/115) dürfte die Prüfung von Interesse sein, ob dieser Fall auch bei einem mit Antikörper «*übersättigten*» Präzipitat, d. h. bei einer weiteren Anlagerung von Antikörper an das Grundpräzipitat (S. 80, 147), eintreten könnte.

NB. Dass dieses «*paradoxe*» Phänomen nicht auf eine durch Antikörperzusatz etwa herbeigeführte Dissoziation der Antigen-Antikörperverbindung zurückzuführen ist, geht aus unseren Versuchsergebnissen betreffend den Bindungsmodus zweiter Ordnung hervor (S. 82, 114, 190, 416).



AUTORENREGISTER.

Die mit Fettdruck angegebenen Seiten enthalten Zitate.

Seite

Abelin 70
Abderhalden 465, 470
Adler . . . 212, 341, 342, 343, 402
Aldershoff **458**
Almquist 6
Altmann 32, 149, 438, 468
Altobelli 121
Amako 121, 406, 468
Amiradžibi . . **54**, 55, 378, 415, 429
Anderson 470
Ando . . 37, 121, 186, 203, 208, 406
Andriescu 347
Aoki 32, 207, **272**, 347, 348, **351**, 359, 431, 483.
Aoyama 250
Apolant **463**, **464**
Ardin-Delteil 347
Arima 304, 483
Arlong 311
Armand-Delille 354
Aronson 248, 421
Arrhenius 126, 137, **138**, **142**, 144, 146, **191**, 327, 330.
D'Arsonval 204
Asakawa 363, **364**
Aschoff 204, 484
Ascoli, A. 1, 19, **51**, 62, **63**, 76, 77, 156, 174, 214, **287**.
Ascoli, M. 27, 28, 120, 124, 127, 272, 321, 341, 374, 484.
Atkinson **201**
Axamit 52, 69, 468, 469

Bail 32, 69, 87, 89, **94**, 147, 153, 158, 188, 192, 245, 246, 247, **248**, 287, 352, 378, **379**, **421**, 423, **425**, 430, 432, 441, 475, 476, 480, 482, 483, 486. 487.
Ballner 468, 469
Bang 124, 207, **211**, 212, 402, 409, 483
Baroni 70, 212
Bassenge 483
Baumgarten 355
Behring 112, 149, 204, 245, 324, 328, 331, 355, **417**, **418**, 428, 483.
Beljaeff 378
Berkefeld **463**
Berlin 1, 63, 214
Bertarelli 6
de Besche 468
Besredka 32, 33, **211**, 212, 319, 338, 347, **348**, **351**, 354, **355**, **356**, 357, 402, 416, 432, 487.
Bessau . . **52**, 69, **91**, 92, **208**, 299
Bezzola 247, 421
Biedl 470
Bierbaum 1, 63
Bierry 341
Blumreich 246, 249
Boinet 347
Bonhoff 458
Bonome 404
Bordet 87, 88, **95**, 98, 121, 124, 126, **130**, 133, 134, 135, 137, 146, 150, 151, 152, 154, 157, 246, 248, 322, 337, 338, 342, 347, 353, 387, 416, 418, 421, 426, **436**, 438, 467, 468, 478.
Borrel 327, 428, 432, **464**
Bosc 458
Botteri 330
Bouchard 313, 338, 417
Brand 434, 468
Braun 357, 468
Braunstein 463
Brieger 98, 157, **202**, 203, **204**, 380, 483
Broers **458**
Bronfenbrenner 357
Bruck 124, 134, 157, 251, 322, **431**, 468, **469**.

Seite

Bruschettini 359
Buchner 32, 90, 98, 149, 202, 247, 248, 251, **331**, **332**, 338, 355, 417, 423, 426, 433, 474, 478.
Bürger 211, 354, 471
Bulloch 174, 204
Burnet **463**
Busson 121, 139, 401

Calmette 32, 90, 93, 116, 130, 157, 202, 333, **458**, 471.
Camus 134, 272, 308, **311**, 313, 401
Cantacuzène 247, 308, 426
Casagrandi 458
Castellani 246
Centanni 120, 122, 125, 127, 197, **343**, **344**, 404, 405.
Cernovodeanu 70
Chain 405
Chamberland 203, 463
Chapman 11, 121, **122**, **128**, 129, **132**, 199, 217.
Charrin 204, 311
de Christmas 203
Citron 247, 287, 308, 313, **476**
Ciuca 347
Clairmont 420, 434
Coca 211, 463
Colin **70**
Conradi 33, 34, 423
Courmont 323
Crendiropoulo **54**
Crescenzi 149
Curie 470
v. Czyhlarz 245

Dahn 469
Danysz 32, 126, 146, 149
Dautwitz 124, 387, 483
Dean **127**
Declich 1, 214
Dehne 11, 56, 127, 157, 254, 319, 322, 436.
Delezenne 342
Denys 244, 246, 248, 313, 338, 352, 416, 419, 421, **475**.

Seite

De'Rossi 6
Deutsch 246, 249, 475
Dietrich 33
Di Vestea 6
Dönitz 54, 55, 95, 253, 319, 330, 415, 429.
Doerr 70, 90, 96, 121, 132, **140**, 207, 213, 272, 353, 357, 378, **379**, **397**, 403, **404**, **405**, 406.
Dold 211, 330, **351**, 354, 425, 471
Donath 134, 245, 247
Dopter 37, 347
Dorner 247
Douglas 313, 338, 419
Doyen 468
Dreyer 32, 90, 142, 149, 205
Dubois 207, 380, 387
Duclaux 311
Dunbar 401 (siehe die Korrigenda) 470, 471.
v. Dungern 27, 28, 56, 92, 122, 124, 127, 129, 130, 135, 143, 148, 156, 246, 254, 263, 286, 308, **311**, 319, 337, 341, 342, 346, 374, 422, 438, 463, 483, 484.
Dzierzgowski 32, 149

Eberth 259
Ehrlich 27, 52, **95**, 96, 98, 112, 121, 122, 126, 131, 134, 135, 137, **139**, 141, **142**, 144, **146**, 148, 150, 151, **174**, **183**, 184, 185, 186, **187**, 188, 192, **193**, **194**, **200**, 201, 204, 211, 244, 260, 276, 308, 317, 318, **320**, 323, **324**, **327**, 328, **329**, 330, 332, 333, 335, 336, 338, **339**, **340**, 341, 342, **343**, **347**, 349, 353, 355, 360, 374, 387, 398, **408**, **409**, 410, 411, 412, 413, 414, 418, **424**, **428**, **429**, **430**, **432**, **433**, 434, **435**, 436, 437, 438, **463**, 468, 478, 483.
Eijkman 33, 34
Eisenberg 32, 36, 56, 85, 87, 88, 92, 95, 109, 123, 124, **125**, **126**, 129, **131**, 132, 135, 146, 148, 183, 187, 195, **196**, **197**, 199, 200, 204, 205, 209, **255**, 282, 341, 436, 468.

Seite
Eisenzimmer 474
v. Eisler 32, 92, 121, 124, 149, 156, 322, 347, **348**, **349**, 350, 360, 405, 430, 431, 436, 483.
Emmerich 33, 34, **468**
Esch 247

Fellmer 358, 404, 470
v. Fenyvessy 124, 272
Ferguson 206, 387, 468
Ferrai 202
Ferrata 434, 468
Finzi 1, 197, 271, **276**
Fischer **422**
Fischoeder 1, 63
Fleischmann . . 255, 264, 408, 468
Flemming 1
Floris 1, 232, 271
v. Fodor 417
Ford 52, 374
Fornet 8, 213, 252, **253**, **290**, 299, 385, 402, 403, 451, 474.
Forssman 121, 124, 207, **211**, 212, 271, 402, 406, 409, 483.
Fraenkel **202**, 204
Franceschelli 28, 132, 134
Freund, E. **464**
Freund, H. 139, 401
Friedberger 57, 58, 86, **91**, 93, 96, 97, 121, 123, 134, 152, 153, 155, 157, 158, 174, 186, 195, 203, 207, 247, 252, 322, 345, 353, 354, **355**, 357, **358**, 379, 406, 436, 468, 469, 471.
Friedemann 53, 132, 138, 143, 144, 145, 157, **189**, **190**, **191**, **192**, 363.
Friedenthal 132, **189**, **190**, **191**, **192**, 405.
Fröhlich 354
Frouin **201**, 308
Freyer 441, 459, 462
Fujinami 463, 464
Fukuhara 37, 52, 121, 158, 186, 203, 208, 254, 321, 406.
Funk 458
Futaki 247, 251

Gaehtgens 124, 157, 158, 254, **272**, **320**, 378, 380, 474.

Seite
Garnier 246
de Gasperi 1
Gay 134, 211, 402, **467**
Gengou **95**, 130, 134, 154, 157, 246, 347, 353, 387, 421, 438, 468, **483**, **484**.
Giglioli 6
Girard-Mangin 138
Gley 134, 308, 311, 313
Gorini 458
Gothe 404, 405
Gotschlich 34
Gräf 421
Graff 54, **415**
Gram 299
Granucci 1, **291**
Grawitz **416**
Grosz 468
Gruber 34, 124, 129, 143, 246, 247, 251, **325**, 330, 420.
Guérin **458**

Haaland 464
Haendel 96, 155, 353, 359, 378, 405, 468, 470, 471, **472**.
Hahn 85, 246, 426, 483
Halban 127
Halpern 27, 341, **342**, **343**
Hamburger, Fr. 11, 28, 56, 57, 99, 127, 157, 254, 272, **319**, 321, 322, 436, 484.
Hamburger, H. J. **273**
Hamm 347, 348
Hanau 351, 425
Hankin 138, 246, 426
Hartoch 70, 96, 353
Hausmann 98
Havet 246
Hayashi 463
Hecht 1, 63, 202, **204**, 214, 467, 468
Hehewerth 34, 287
Heller 469
Henri 70, 138
Herrmann 405
Hinterberger 52, 124
Hintze 56, 254, 319

Seite

Hirschfeld 27, 341, 342
Hobstetter 1, 63
Hoke 69, 430, 441, 468
Horowitz 32, 90, 153, 186, 203, 286
Huber 248, 421
Hunter 204

Ichikawa 347
Ignatowsky 330
Inamoto 463
Isaac 468
Isabolinsky 1, 214, 271
Ishigami 458
Ishibashi 464
Issaeff 129, 130, 416, 418, 419, 420, 421, 422.
Ivanoff 130
Iwicki 1, 214

Jablons 139, 401
Jacob 246
Jacobitz 424
Jacoby 28, 98, 120, 124, 132, 157, 202, 210, 246, 249.
Jagič 86, 89, 138, 150, 189, 191, 205, 468.
Jatta 246
Jex-Blake 205
Joachim 52, 201, 205, 206, 214, 215, 378, 379.
Jonesco-Mihaiesti 70, 212
Joos 112, 121, 124, 131, 134, 135, 150, 183, 195, 205, 206.
Jouan 93, 200

Kaczynski 378
Kaminer 464
Kayser 468
Kelling 344
Kikuchi 153, 482
Kitasato 202, 245, 322, 331, 417, 483
Kiyono 246
Klein 29, 52, 53, 127, 290, 376, 438, 483.
Klemperer 359, 421
Klimoff 33, 34
Knaffl-Lenz 405
Knorr 33, 95, 328, 330, 429

Seite

Kobzarenko 245, 352
Koch, J. 250, 471
Koch, R. 458
Kolle 380, 420, 434
Kon 468
Korschun 33
Kossel 134, 308, 313, 333
Kowarski 211, 403
Kozewalow 487
Kraus, R. 36, 50, 51, 52, 54, 55, 90, 95, 120, 121, 124, 127, 128, 129, 131, 143, 157, 158, 188, 197, 198, 199, 200, 205, 206, 212, 214, 215, 216, 219, 220, 246, 247, 249, 253, 291, 300, 308, 319, 321, 322, 330, 346, 353, 374, 378, 379, 395, 396, 397, 402, 415, 419, 420, 429, 434, 436, 463, 467, 470, 483.
Krauss, F. . . . 261, 263, 266, 267
Kregenow 6
Krenker 33, 34
Kretz 32, 92, 149, 431
Kritschewsky 120, 121
Krüger 204
Kruse 38, 474, 475
Kryloff 469
Kudicke 404
Kumagai . 57, 91, 92, 153, 345, 471
Kyes 330

Lagane 398
Lambotte 247
Landsteiner 27, 32, 85, 86, 89, 94, 121, 122, 124, 126, 127, 128, 134, 138, 139, 143, 147, 150, 153, 158, 189, 191, 195, 205, 206, 247, 263, 330, 341, 342, 378, 387, 401, 405, 408, 434, 468, 469, 483.
Laschtschenko 246
Lattes 121, 378, 470
Lazarus 418, 425, 433
Leblanc 131
Lebre 1, 232
Leclainche 271
Leclef 246, 248, 313, 338, 352, 419, 421
Leers . . . 11, 127, 199, 272, 374

Seite

Leiner 341
Lemoine 132, 272
Leschly 122
Letulle 398
Leuchs 32, 95
Levaditi 120, 246, 308, 346, 349, 426, 468, 469.
Levy . 32, 347, 348, **351**, 359, 431
v. Liebermann 124, 206, 211
v. Liebig **414**
Liefmann 96, 134, 157, 211, 264, 272, 378, 381.
Liepmann 27, 341, 468
Lindemann 342
v. Lingersheim 248
Linossier 132, 272
Lipschütz . . . 95, 253, 319, 330
Lipstein 54, 153, 195, 263
Lode 33, **34**, **35**
Loeffler 1, 202, **399**
Loew 33, 34, 52
Loewenstein 32, 92, 149, 204, 347, **348**, **349**, 350, 360, 430, 431, 483.
Löwit 52, 124
Loiseau 337
London 88, 143, 153, 263
Lubowski 32, 149, 349
Lytchkowsky 468

Macfadyen 483
Madsen 32, 54, 55, 90, 95, 126, 142, 146, **149**, 204, 330, 415, 429.
Manfredi 246, 250
Mann 380
Manouélian 337
Maragliano 132
Marenghi 32, 149
Marie 327, 330, 346, 347, 428, 432, 468, 469.
Markl 203, 421, 483, 487
Markoff 1, 271
Marmier 204
Marschand 248
Marshall 98, 434, 468
Martin 32, 149
Marx 246, 334, **335**, **409**

Seite

Massol . . . 32, 90, 116, 130, 157
Matsui 87
Mattes 143, 195
Mayer, M. . . . 157, 321, 380, 483
Meisner 247, 250
Memmo 121
Mennes . . 248, **249**, 313, 419, 421
Menschikoff 54, **415**
Merkel 120, 254, 398
Messerschmidt 423
Metalniknoff, S. 27, **341**, 342, 343, 432.
Metschnikoff, El. 130, 203, 243, 244, **245**, 246, 248, 250, 251, **310**, 313, 315, 328, 338, **341**, 342, 347, 416, 417, 418, 419, 422, 426, 432, 435, 483.
Meyer, Fr. 248, 484
Meyer, Fr. 474
Meyer, H. 325
Meyer, K. **385**
Meyer, O. 1
Michaelis 28, 99, 121, **127**, 131, **184**, 187, 190, 191, 196, 199, 200, 212, **216**, 218, 248, 255, 264, 408, **461**. 468, **469**.
Mita . . 32, 150, **353**, **354**, 378, 470
Miyaji 442
Moldovan 70, 96, 132, **140**, 353, 378, **379**.
Moll 121, **127**, 128, **132**, **133**, **174**, **200**, 201.
Morax 327, 330, 337
Morelli 359
Moreschi 53, 95, 134, 144, 145, 157, 186, 207, 264, 437, 468.
Morgenroth 27, 32, 87, 90, 96, 98, 121, 122, 126, 131, 134, **140**, **146**, 148, 150, **151**, 155, **183**, 192, 193, 194, **200**, 204, 324, 329, 341, 342, 387, 418, **430**, **432**, 434, 436, 437, 438, 468, 469, 483.
Moro 57, 254, 319, 471
Mouton 149
Moxter 143, 156, 205, 247, 342, 422, 438, 484.

Seite

Much 99, 124, 157 381, **407**
Müller, M. 8, 69, 70, 158, 213, **272**, 299, 321, 385, 402, 403, 451.
Müller, P. Th. 56, 86, 90, 121, 122, 123, 125, 127, 131, 133, **139**, **140**, 142, 156, 193, 199, 374, 413, 432, 438, 483.
Müller, R. 468
Muir . 140, 206, 207, 211, 387, 468
Murschel 1
Myers 28, 95, 129, 134, 135, 188, 196, 204.

Nakanishi 458
Nakano 467
Nakayama **467**, 468
Nathan 121, 207, **403**, 406
Néfédieff 341
Nègre 347
Negri 6, 458
Neisser 32, **35**, 37, 54, 88, 138, 143, 144, 149, 153, 154, 157, 188, 189, 204, 208, 263, 272, 349, 381, 414, 432, **469**, 487.
Neufeld 53, 96, 123, **130**, 155, **205**, **248**, 251, 313, 338, **359**, **419**, **421**, 482
Nicolle, Charles 1, 28, 32, 52, 124, **130**, 143, 149, 200, 205, 213, 214, 215
Nicolle, M. 93, 149
Nissen 417
Nitsch 468
Nocht 423
Noguchi 6, 27, 467, 341
Nolf . 112, 143, 272, 387, 438, 483
Novotný 158, 353
Nuttall . . . **11**, 272, 273, 417, 419

Obermayer 28, 98, 120, 124, 131, 139, 206, 209, 210, 373, 375, 395, 396, 399, 400, **402**.
Oppenheimer 28, 99, 121, 131, **184**
Orudschiew 402, 406
Otto, R. 149, 200, 415

Paltauf, 52, 124, 127, 143, 157, **325**, 399
Panichi 247
Patzewitsch 1, 214, 271
Paul 462
Pentimalli 464
Pettersson 245, 247, **329**, **340**, **352**, 426.
Pfeiffer, H. 32, 150, **353**, **354**, 378, **470**.
Pfeiffer, L. 442
Pfeiffer, R. 32, **52**, 69, 86, 92, 93, 124, 127, 130, 149, 152, 155, 157, 174, 186, 195, **203**, **207**, **208**, 246, **248**, 250, 251, **252**, 299, 322, 338, 355, 379, 380, 418, **419**, **420**, **422**, 423, 425, **434**, 436, 468, 469, 475, 484.
Pfeiler 1, 63, 472
Philosophow 140
Pick, E. P. 27, 28, 53, 69, 98, 99, 120, 121, 124, 130, 131, 139, 187, 198, 206, 209, 210, **212**, 213, 214, 215, 319, 321, 354, 373, 375, 378, 395, 396, **399**, 400, 401, **402**, 405, 471.
Pick, R. 121, 207, 272, **397**, 403, **404**, **405**, 406.
Pinczower 75, 91
Piras 1, 214, 232
Pirquet **36**, 52, 127, 128, **197**, 198, 199, 200, 216, 219, 220, 378, 395, 396, 465, 471.
Plaut 469
Pötzl 468
Pollaci 127
Porges 143, 189, **199**, 205, 206, 249, 398.
Portheim 121
Prantschoff 467
Prašek 86, 128, 139, 206, 378, 401
Prausnitz 463
Pressler 1, 63
Přibram 322, 436
Priessner (siehe die Korrigenda) 1, 214
Pröscher 458
Profé 1
v. Prowazek **442**, 458, **485**

Radzievsky 36, 124, 157, 378, 380
Raebiger 1, 472

Seite
Ransom 203, 325, 483
Ranzi 463
Rapp 98
Rath 247
Raubitschek 121
Raynaud 347
Raysky 311, 320
Rehns . . . 32, 149, 245, 246, 311
Reibmayr 468, 469
Reich 86, 122, 150, 434
Reinhardt 1, 214, 232
Reischauer 458
Reiter 247
Remlinger 6
Reuss **319**
Rhein 405
Rickmann **486**
Riffat-Bey 6
Rimpau **248**, 421, 467
Rock 468
Rodella 206
Rodet 52, 259, 398
Römer, H. P. 99, 124, 157, 308, 337, **346**, **347**, 381, 407.
Roepke 1, 472
Roncaglio 1, 232, 271
Rosenau 470
Rosenfeld 474
Rosenthal 6, 122, **140**, 143, 263, 406
Rostoski 28, 127, 321, 401
Rothacker 1, 406, 468
Rotky 87, 89, 425, 475
Rous 463
Roux 32, 149, 203, 327, 428, 432, 483
Ruata 33
Ruppel **486**
Ruppert 1, 271
Russ 56, 96, 121, 156, 213, 253, 319, 353, 357, 379, 474.

Sachs 32, 98, 112, 121, 149, 150, 155, 157, **193**, 200, 206, 207, 211, 272, 330, 338, **349**, 381, **403**, **404**, 406, **409**, 415, 437, 468, 469.
Sakamura 483
Salge 407

Seite
Salimbeni 423
Salomonsen 126, **149**
Sames 99, 407
Sata 470
Saul **464**
Schattenfroh . . 264, 396, 405, **426**
Scheller 37, 174, 183, 195, 205, 206
Schenk 351
Schereschewsky 474
Schiff 406
Schiffmann 247, 249, 308
Schlaudraff **485**
Schmidt, P. 138, 468
Schmidt, W. A. 131, **187**, 199, 202, 209 210.
Schneider 247, 426
Schou 247
Schucht 469
Schürmann 70, 291
Schütz 1, 63
Schütze, A. 28, 134, 195, 210, 342, 438, 472, 484.
Schur 191, 273
Schwoner 282
Seibold 1
Seligmann 468
Sélinow 32
Seng 52, 434
Shiga **35**, 37, 88, 143, 144, 153, 154, 208, 263.
Sicard 205
Silberschmidt 6, 223
Siegel 458
Silva 1
Skwirsky 468
Smirnow 204
Sobernheim . . . 348, 420, 424, 468
Sohma 407
Sonntag 291
Sormani **89**
Spät 97, 134, 209, 143, **260**, **261**, **262**, 264.
Spronck **200**
Stanković 469
Steffenhagen 378
Steinhard **355**, **356**, 357

Seite

Steinmetz **468**
Stertz 469
Stiennon 247
Stiner 70
Streng 437
Ströbel 354
Sturli 143, 263, 408
Sugg 458, **483**
Szymanowski 357

Takaki, K. 121, 124, 330, 387, 408, **409**, 434, 483.
Takaki, T. 121, 146, 244, 330, **408**, 410
Taurelli-Salimbeni . . . 203, 483
Tavernari 33, 34
Tchistovitch . . 130, 134, 157, 197
Thaysen 98, 273, 404
Thöni 8, 98, 122, 123, 218, 273, 404
Tiberti 483
Tiffeneau 330, 432
Tomarkin 469
Toyosumi 247, 260, 426
Trénel 32, 149
Trommsdorff 85, 246
Tsuboi **468**
Tsuda 32, 87, **94**, 188, **379**, **421**, 486
Tsuneoka 121, 406
Tsuru 121, 156, 322, 436

Uhlenhuth 27, 56, 98, 120, 132, **210**, 254, 272, 319, 341, 353, 404, 405, 419, 468, 470, 471, **472**.
Umber 272, 401
Ungermann 330

Vagedes 130
Vaillard 32, 149, **311**
Valenti. 2
Vallée **271**
Van de Velde 37, 205, 246, **474**, **475**
Van Emden 246
Van Loghem . . 174, 195, 196, 205
Vannod 157, 381
Viganò 1, 214
Viola 246, 250
Virchow 416

Seite

Volk 32, 36, 85, 87, 124, **125**, 131, 183, 187, 195, 196, 204, 205, 212, 402, 468.
Volpino 6, 458

de Wæle 195, 458, **483**
Wakulenko 121
Wassermann, A. 32, 52, 90, 93, 98, 121, 124, 131, 134, 146, 154, 157, 184, 186, 203, 207, 244, **246**, 247, 251, 287, 308, 313, 321, 322, **324**, 330, **332**, **333**, 334, 336, 338, 353, 380, 387, **408**, 410, 415, **418**, 420, 422, **424**, 425, **436**, 465, 467, 468, **469**, 470, 476, 483.
Wechsberg 54, 88, 153, 188, 204, 263, 414, 468, 487.
Weidanz 120, 254, 404
Weigang 34
Weil 37, 122, 134, 143, **205**, 209, 247, 260, **261**, **262**, 263, 264, 265, 406, 426, 430, **467**, 468, 482.
Welecki 121
Welsh 11, 121, **122**, **128**, 129, **132**, 199, 217.
Wendelstadt 404, 468
Werbitzki 247
Weyl **418**, 433
Widal 130, 205, 380, 465
Wiener 34, 420
Wilenko 120, 121, 127, **139**, 158, 403, 404
Willanen 32, 203
Winterberg 214
Wooldridge 483
Wright 123, 251, 252, 313, 338, 419
Wyssokowitsch 417

Xylander 469

Yamamoto **442**, **485**
Yamanouchi **212**, 319, 354, 378, 401, 468, 469, 471.

Zade 249
Zebrowski 124, 157, 380
Zupnik **271**

SACHREGISTER.

Seite

Abgeblutete Agglutinine 85
Ablenkung der Antikörper . . 156
Abrinimmunität 346, 429
Absättigungsmethode . . 276, 454
Absorptionskoeffizient . . 109, 125
Abspaltung antigener Substanzen:
1. aus gelösten Antigen-Antikörperverbindungen . . . 90
2. aus Präzipitaten durch Koktion 83, 393, 455, 461
— der Agglutinine 85
— der Antikörper . . . 32, 84—90
— der lytischen Ambozeptoren 86-89
— der Präzipitine (Antikörper) 89-91
Affinität, Attraktionskraft (spezifische, serologische) 137
Begriff der — 140
— der Antikörper (Wirkungsmechanismus) . . . . 407—416
— der erhitzten Agglutinine . . 195
— der Komplemente . . 151, 194
— der Komplementoide . 193, 200
Agglutinabilität und Salzgehalt . 363
— und Konzentration der Reaktionssubstanzen 199
Agglutiuation als eine gegenseitige Konzentrierung und Fixierung der Reaktionssubstanzen 145
— und Präzipitation als diagnostische Mittel . . . . 276—282
Agglutinogene sui generis . . 377
— und Präzipitinogene (Zusammenhang) . . . . . . 378—380
Agglutinoide 195, 199
Aggressine (Angriffsstoffe) . . 474
Künstliche — 476
Natürliche — 476
Aggressintheorie und Impedin 474-483
Aktivität der Phagozytose. 419, 430
Albuminurie nach Einverleibung der Antigene 321

Seite

Alexin BORDET's . . . 98, 208, 478
Die Quelle des — (siehe auch Antikörper). 426
— BUCHNER's 251, 478
Alexintheorie 417
Alkali als thermostabiles Komplement 468
Ambozeptor 188
Amphoteres Verhalten der Präzipitate 78, 141, 149, 261, 262, 393
Anaphylaktogen, enthalten im Präzipitat 353
Anaphylatoxine 354, 471
Hitzebeständigkeit der — . 211
— abgespalten vom Präzipitat 353, 470
Anaphylaxie . . . 97, 352—358, 423
1. Definition der — 355
2. Bildliche Erklärung der — 356
3. Zur Frage der graphischen Darstellung der — . . . 471
— als Diagnostikum 470
Antianaphyloxie 357
Antiantikörper 157, 322, 434—438 475, 482
Antigen-Antikörperverbindungen:
1. Argumente der — . . 398, 400
2. Drei Formen der — (symbolische Darstellung) . . 147
3. Freiwerden der Antigenkomponente von den — im Tierkörper (siehe auch Dissoziation, Isolierung, Reversibilität, Reindarstellung) . . . 349
4. Giftigkeit der — . 149, 327, 331
5. Ungiftigwerden der — . . 339
Antigene:
1. bakterielle und nicht bakterielle — (Unterschiede) . . 321
2. Begriff der — 397
3. Eiweissnatur der — 29, 99, 139, 407, 437/438.

Seite

4. Freies Vorkommen der — im Serum (Insuffizienz der immunisatorischen Kräfte) . 321
5. Moleküle der — 141
6. Schicksal der — im Körper 314-316
7. Vernichtung der — im Körper . . . . . . 310—314, 352

Antigene in der Blutbahn (exquisit intrazelluläres Vorkommen) . 369
Antigeneigenschaft in vitro und in vivo (Parallelismus) 299, 358—360
Antigenqualität 345
Antigonokokkenserum, Spezifizität 268
Antiimpedin (siehe auch Antiantikörper) 30, 482
Antikörper:
1. als ein die Antigene auslaugendes Mittel (Indikator oder «Fänger» der Antigene) 27—31, 48, 49, 53, 460
2. Begriff der — (Kriterien) 397/398
3. Der erste Auftritt der — im Serum 320, 322
4. Die Eiweissnatur der — 99, 140, 407
5. Hetrerogenetische — 27, 406, 407, 465
6. Identität der — mit Zellrezeptoren 410
7. Spezifische — 398, 480
8. Unterschiede zwischen spezifischen — und Antikörpern im weiteren Sinne des Wortes 434
9. Wirkungsmechanismus der — . . . . 331—352, 407—416

Antikörper gegen Protoplasmaeiweiss 374
— gegen Toxineiweiss . . . 374
— und Leukozyten (Zusammenhang) . . . . 246—249, 369, 426
— und lokale Entzündung betr. Bakteriolyse 423

Seite

Antikörper und Rezeptoren (Verschiedenheit) . . . . . 407—416
— verglichen mit Blitzableiter . 340
Antikörperablenkung . . 152, 156
Antikörperbildung 345—347, 428—438
— und Toxizität der Antigene 312, 318, 431
Antikörpergehalt und Immunitätsgrad 438
Antikomplemente 95, 96, 194, 246, 378, 436, 437
Antileucocidie 475
Antipneumokokkenserum, Spezifizität des — 268
Antipräzipitin (EISENBERG) . . 196
Antirinderserum 382
Spezifizität des — 385
Antisensibilisine 211, 212
Antiseren:
1. Begriff der — 331, 398
2. als Indikator und «Fänger» der Antigene 27, 31
3. Künstliche — (BAIL) . . 475

Antitetanustoxin, Bildung bei Hühnern etc. 328
— und Nervensubstanzen (Identität) 335, 413, 416
Antitoxische Erscheinungen, Unterschied zwischen — und pseudoantitoxischen Erscheinungen 413
— Immunität 417
Antitoxoide 196
Antityphusserum, Spezifizität . 269
Antiweizenserum 403
Arteinheit, Gesetz der — . 28, 484
Artspezifizität der Antikörper 141, 271, 373, 380—385, 400, 402, 405, 406
— und Antigene . 99, 139, 140, 316
— der Eiweisskörper . . 271, 272
— und Zustandsspezifizität 399, 400
Versuche zur Vernichtung d. — 401
Auslaugung der Antigene aus den Bakterienleibern durch Koktion, sowie Antikörper 38—46, 49, 155.
Autoantikörper 341

Seite

Autoantikomplemente 194
Autopräzipitation 120, 398
Autopräzipitine 348
Autozytopräzipitine (CENTANNI) 121, 197
Avidität (siehe die Corrigenda) 7, 10, 139
1. Begriff der — 142
2. Berechnung der — aus Präzipitatmengen 159
3. Differenz der — bei einer antigenen Flüssigkeit 35, 36, 150—156, 220
4. Zur Frage der Erhöhung der — bei erhitzten Antiseren 200, 219
Aviditätserhöhung der Antikörper bei Erhitzung 200
— (-Zunahme) der gekochten bakteriellen Antigene 13-25, 175-181
Aviditätsverringerung der Thermopräzipitine . 170, 171, 199, 219
Berechnung der — . . . 173

Bakterienrückstand und Bakteriotherapie 300, 307, 359
Bakterien-Serum (Bakterienrückstand-Serum) 373
Bakterienzahl und immunogene Eigenschaften 290
Bakteriolyse (siehe auch Zytolyse) als Grundprinzip der Immunität 208, 209, 248, 252, 419, 422—424, 475
Das Vorkommen der — im Unterhautzellgewebe, 346, 423, 428
— und Bakterizidie (Unterschied) 208, 251, 420, 421
Serologische Bedeutung der — 155, 422
Bakteriotherapie ohne Bakterienleiber . . 300, 307, 315, 359, 419
Bazillenträger 423, 481
Berechnung der Aviditäten 159—163
— der negativen Chemotaxis (Impedin- und Agressinwirkung) 178, 179

Seite

Besetzung der Antigengruppe durch Antikörper 126
Bindende und immunisierende Eigenschaften (Verschiedenheit) 402
Bindung und Fällung . . 135, 185
— und Antikörperauslösung 211, 435
Spezifische — 141
— der Reaktionssubstanzen und Vergiftungserscheinungen (als Kennzeichen der ersteren) . 325
— und Vernichtung der Reaktionssubstanzen (Verschiedenheit der Begriffe) . . . 148, 150
— der Reaktionssubstanzen in unsichtbarer Form 264
Bindungsmodus 101
— erster Ordnung, 102, 114, 172, 387
— zweiter Ordnung (siehe die Corrigenda) 107, 114, 389
— dritter Ordnung . . . 110, 389
Bindungsverhältnisse (Bindungstypen), siehe Bindungsmodus.
— bei erhitzten Antiseren . . 172
— bei nativen Präzipitinen 117, 118
— bei ungiftigem Antigen und homologem Antikörper . 387, 389
Die Wichtigkeit der Berücksichtigung der — bei serologischen Erscheinungen 246, 260—267
Bösartige Geschwülste, zur Frage der Ursache der — 462
BORDET's Phänomen . . 150, 154
BORDET-GENGOU's Phänomen . 154

Cerebraside 409
Chemische Verbindungen zwischen Giften und Gegengiften (Antigenen und Antikörpern) 146, 428—430
Choleratoxine, Hitzebeständigkeit der — 203, 207
Schutzwirkung der Leukozyten gegen — 245
Cholesterin und Tetanustoxinwirkung 330

Seite

Circulus vitosus der Antitoxinwirkung bei Zugrundelegung der EHRLICH'schen Theorie . 335
— — bei der Trennung der bindenden Gruppe von den funktionierenden 185, 325

Dekokt-Serum 373
Desanaphylatoxine 351
Differenz der Aviditäten in einer antigenen Flüssigkeit 220
Dissoziation der Präzipitate (siehe auch Hemmung):
1. in einem indifferenten Medium . . 79, 80, 82, 455, 457
2. im Ueberschuss des Antikörpers 82, 120, 190, 218, 416, 487
3. im Ueberschuss des Antigens 82, 217—219, 220, 388, 408
— der sich in unsichtbarer Form verbundenen Reaktionssubstanzen 97, 349
Doppelringphänomen 445

Einheitlichkeit der Erklärungsweisen der Präzipitation, Agglutination etc. bei der Seitenkettentheorie 186
— der Komplemente 156
Eiweisselemente 428, 430
Eiweissnatur der Antigene und Antikörper 99, 139, 375, 376, 378, 407
Endotoxin und Exotoxin . 300, 303
Endotoxintod . . . 422, 423, 425
Endstück des (thermolabilen) Komplements 434, 468
Entgiftung der Zellen durch Antikörperwirkung 53, 54
Ergophore Gruppe, Regeneration der — — durch Aenderung der Mischungsverhältnisse der Reaktionssubstanzen 200
Erhitzte Antigene: Toxine 202; Agglutinogene 205; Lysinogene 206, 208; Präzipitinogene. 209

Seite

Erhitzte Antikörper, Aviditäts-Erhöhung 200
— Antisera, therapeutische Effekte der — 200
Erythropräzipitine 272, 290
Erythrozyten, Koktostabilität der antigenen Eigenschaften der — 211

Filtration 5
Funktionierende Gruppen (EHRLICH) 185
Vernichtung der — — durch Hitzewirkung 200

Gehalt des Mediums an Reaktionssubstanzen 142
Gehirnsubstanzen als Antitetanustoxine 146, 409, 416
Gesetz der Arteinheit . . . 28, 484
— der Multipla 112
Globulin-Serum 272
Gonokokkenkulturfiltrate, Hitzewirkung auf die — . . . 17—19
Gonokokkentoxine, Nachweis der — in Geweben bei der Intoxikation 238
Gonokokkenvakzine, präzipitometrische Prüfung der — . . 291
Gono-Präzipitat 75
Graphische Darstellung der Abspaltung der Präzipitinogene aus Präzipitaten (Fig. 5) . . 83
— der Bindungsphasen des Bindungsmodus erster Ordnung (Fig. 6) 106
do. zweiter Ordnung (Fig. 7) 109
do. Vergleich der beiden Typen (Fig. 8) 114
— — der Präzipitation bei erhitzten resp. gekochten Reaktionssubstanzen (Fig. 16—28) . 166—181
— — der Veränderung der Präzipitatmenge je nach der Dauer der Koktion bei Kulturfiltraten (Impedinwirkung), Fig. 2 . . . 25

Seite

Graphische Darstellung der Spezialisierung der antigenen Flüssigkeiten (Extrakte infizierter Gewebe) durch die Koktion (Impedin- respektive Aggressinwirkung), Fig. 30 258
Grundpräzipitat . . 80, 81, 82, 381
— bei erhitzten Antikörpern. . 219
Grundprinzip d. Immunität 422, 427, 475
Gruppenreaktion . 141, 270, 271, 402
Ausschaltung der — . . . 274

Hämozyanin 130
Haptophore Gruppe. 324
Harn als Präzipitinogen . . . 405
Heilung, klinische Bedeutung der
— bei der Infektion . . 331, 338
— erzielt durch Antikörper, sowie Zellrezeptoren (Schema) . . 410
Hemmung der Agglutination, 35, 36, 37, 88, 153, 154, 408
— — durch Zusatz des frischen Kulturfiltrates (der freien Rezeptoren) 35, 36
— der Bakteriolyse 88
— der Hämagglutination . . . 128
— der Hämolyse 150
— der Komplementablenkung im Ueberschuss des Antigens. . 264
— der Präzipitation 215
1. bei erhitzten Antikörpern 197, 199, 218, 219
2. im Ueberschuss des Antikörpers. 82, 120, 190
3. im Ueberschuss des Antigens. 56, 127
4. durch Impedin, 14—27, 175—181
— der Zytolyse 154, 220
Hepatotoxin 342
Heterogenetische Antikörper, 27, 403, 406, 407, 465
Heteropräzipitinogene 120
Hirnsubstanz gegen Tetanus 334, 335
Histiocyten (KIYONO) 246
Histogene Immunität (siehe auch Immunität) . . 423, 442, 485, 486

Seite

Hitzebeständigkeit (siehe auch Koktostabilität):
1. antigener Eigenschaften ungiftiger, nichtbakterieller Eiweisskörper . . . 211, 383, 387
2. der Antigene . . . 201—215
3. der Antikörper, sowie Antitoxine . . . . 192—201
4. der Eiweisskörper im getrockneten Zustande . 201, 202
5. der Schlangengifte . 202, 203
Homostabiles Komplement (EHRLICH) 424
Horror autotoxicus (EHRLICH) . 343
Hühnereiweis, gekocht als Antigen 210
Hühnerspirochaete, Immunisierung mit gekochten — . . . 207
Humorale Theorien d. Immunität 425
Humorale Vernichtung der Noxen, Unhaltbarkeit der Ansicht der — 354, 368, 369, 427
Humorale Vernichtung d. Toxine bei der Anaphylaxie 356
Humoral-phagozytäre Immunitätslehre, bildliche Darstellung der — 427, 481

Identität der Zellrezeptoren mit Antikörpern 410
— der Präzipitinogene und Agglutinogene 52, 377, 382
Immunisatorische Spezifizität . 271
Immunisierende Eigenschaften, Verschiedenheit der — — von den bindenden . . 210—212, 402
Immunisierung:
1. mit ausgekochten Bakterienleibern bei Pneumokokken 293
2. do. bei Typhusbazillen . . 370
3. mit Koktopräzipitinogenen ungiftiger Eiweiss-Körper (Rinderblutdekokt) . . . 382
4. mit Präzipitinogenen bei Pneumokokkebkulturfiltraten. 300, 304, 359

Seite

5. do. bei Typhuskulturfiltraten 360
4. mit Toxoiden 202—204, 360, 438
5. mit «*verstopften*» Antigenen 92, 148, 149, 349

Immunisierungsstoffe und Bakterienzahl 290, 359

Immunität:
1. antitoxische — 417
2. Bakteriolytisches Prinzip der — 424
3. Begriff der — . 308, 322, 327
4. Definition der — 428
5. Hauptmoment der — 251, 252
6. hereditäre — 311
7. histogene — . 485, 486, 442
8. — sui generis 421
9. lokale — . . . 308, 428, 430
10. natürliche — . . . 418, 420
11. zelluläre — . . 311, 313, 428

Immunität und Antikörper (Priorität) 312, 438
— und Antikörperbildung . . 92
— und humorale Theorien 422, 425
— und Parenchymzellen . . . 428
— und Phagozytose 248

Immunitätsgrad, Bestimmung des — 309

Immunogene, Begriff der — . 395
— und präzipitatorische Eigenschaften (Parallelismus) . . 213

Immunserum, künstliches — 87, 475

Impedin 24
1. Antiimpedinbildung . 30, 482
2. Berechnung der die Präzipitation hemmenden Wirkung des — (der negativen Chemotaxis) . . 179, 259, 481
3. Impedin und Agressin, 473, 474, 480, 481
4. Nachweis des — in Kulturfiltraten und Organextrakten 25, 258
5. Nachweis des — in Vakzinen (Gonokokkenvakzinen) . . . . 291—292
6. Natur des — 35

Seite

Individualität der Antikörperbildung 432

Infektionsserum 254

Inkubation, Abkürzung der — durch Lipoide 330

Inkubationszeit 322, 330
Künstliche Herbeiführung der — 337, 340, 350

Insuffizienz der immunisatorischen Kräfte 321

Intrazelluläre Verdauung (Begriff der Autoren) 251
— Vernichtung der Toxine, 316, 326, 339, 352, 356, 369, 412.

Isoantikörper 341

Isolierung der Antikörper aus Normalseren . . . 32, 84—90
— der Antikörper aus Präzipitaten 94
— der Antigene aus Antigen-Antikörperverbindungen sowie aus Präzipitaten 83, 85—90, 94, 455, 461
— der Hämagglutinine und Hämolysine aus Immunserum (v. LIEFMANN u. v. FENYVESSY) 272
— der Pockenantigene . 454, 458

Kampf der Affinitäten 333, 336, 412

Klinischer Nachweis der Präzipitinogene im Blute 252

Koagulin K und A (E. P. PICK) 130, 198

Koexistenz des Antigens und Antikörpers 55, 57, 134, 254, 255, 263, 267, 319
Zur Frage der — (Berücksichtigung der Bindungsverhältnisse) 264

Koktion, 5; die Wirkung der —
1. auf Bakterienleiber (Extraktin der Präzipitinogene) . 49
2. auf Kulturfiltrate (Vernichtung des Impedins) . . . 11
3. auf Organextrakte (Vernichtung des Aggressins etc.) . 255

Seite

Koktoimmunogene, Begriff der — 396
Koktoimmunogentherapie, Begründung der — . . . . 483—485
Koktopräzipitinogene . . . 209, 397
1. — der Bakterienleiber 39—46
2. — der Kulturfiltrate . . 12—23
3. — der Reinkulturen . . 59—61
4. Diagnostische Bedeutung der — 473
5. Immunisatorische Bedeutung der — 358
Koktopräzipitoimmunogen . . 396
Koktostabilität:
1. bakterieller Präzipitinogene 182, 213, 214
2. der Antigen-Antikörperverbindungen 91
3. der Antitoxine 201
4. Grenze der — 204
5. sensibilisierter Bakterien 57, 58
6. ungiftiger, nicht bakterieller Eiweisskörper als Antigene 211, 385
Kolloidreaktion und Präzipitation 189
Komplement, plurimistische Ansicht 98, 208, 468
— und Bakteriolyse bei der Infektion (siehe homostabiles Komplement) 424
Komplementablenkung 154, 220, 378, 467
Komplementabsorption . . 424, 467
Komplementbindung, Mechanismus der — . . . 95, 96, 264, 265
— bei Karzinom 468
— bei Pocken 469
— bei Pseudoantikörper . . . 469
— bei Tuberkulose 467
Komplementoide 193, 194
Komplementschwund 96, 97, 353, 369
Bedeutung des — (Komplementmangels) bei der Infektion 425

Seite

Komplementschwund und Anaphylaxie (Zusammenhang) 97, 356, 425
Konstitutionsspezifizität (siehe auch Zustandsspezifizität) . . 373
Konzentration der antigenen Flüssigkeit, Begriff der — . 142

Latante Wärme bei der Antigen-Antikörperbindung, der Präzipitation 138
Lecithin und Tetanustoxinwirkung 330
Leucocidine (VAN DE VELDE) . 38
Leukine 426
Leukotoxin 342
Leukozyten und Antikörper (Zusammenhang) 248, 249
Vernichtung der Toxine durch die — 352
Linseneiweiss als Präzipitinogen 404
Lipoide, antigene Eigenschaft der — (Koktostabilität) . . 385
— und Toxinwirkung 330
Löslichkeit, spezifische — 56, 127, 217
Lokale Entzündung und Antikörper sowie das Vorkommen der Lysis im Unterhautzellgewebe 346, 423, 428
Lysine KRUSE's 38, 475
Lysine PFEIFFER's 251
Lysinogene, Hitzebeständigkeit der — (Hämolysinogene) . 387

Mechanismus:
1. der Antikörper-Produktion nach der Seitenkettentheorie 435
2. der Antitoxinwirkung . . 415
3. der Heilung durch Antikörper (Reagensglasversuche) 53, 54, 410
Mellimeter (THÖNI) 8
Meningokokkenkulturfiltrate, Hitzewirkung auf die — . 15, 16
Meningo-Präzipitat 74
Milch, Hitzebeständigkeit präzipitinogener Eigenschaften der — 210

Seite

Mittelstück des (thermolabilen) Komplements 434, 468
Milz als spodogenes Organ . . 250
1. Der grösste Gehalt an Antigen in der — bei der Infektion . . 232, 285, 286, 367
2. do. bei der Intoxikation 235, 243
Milzanschwellung, Bedeutung der — bei der Infektion . . 243
Milzbrandbazilleninfektion, Nachweis der Präzipitinogene bei der — 226, 441
Milzbrandbazillenkulturfiltrate, Hitzewirkung auf die — . . 19
Milzbrand-Präzipitat 76
Milzexstirpation und Infektion 249, 250
Moleküle der Antigene und Antikörper 141
MORESCHI-FRIEDEMANN's Phänomen 53, 145
Morgenring 8, 446

Nachweis der bakteriellen Antigene in Blutbahn 252
— gelöster Toxine in Phagozyten 245, 369
— — — in Organen und Geweben 223, 229
— der Impedine in Vakzinen (Gonokokkenvakzinen) . 291, 292
— d. Pockenkoktopräzipitinog. 439, 455
Negative Chemotaxis 474, 480, 481
Berechnung der — — 178, 179
Nativpräzipitin 183
— und Thermopräzipitin (Bindungstypen) bei *Hemmung* der Präzipitation . . . 178, 219, 220
Nativpräzipitinogene, Unterschied zwischen — und Koktopräzipitinogenen 182, 183
Natürliche Immunität (siehe Immunität).
NEISSER-SHIGA's Phänomen 35, 36, 154
NEISSER-WECHSBERG's Phänomen . 54, 55, 154, 220, 414, 487
Nephrotoxin 341

Seite

Opsonine 313, 338, 419
Optimales Bindungsverhältnis . 115
Organextrakte, Nachweis der Impedine in den — . . . 67, 257
Organspezifizität ohne Artspezifizität . . . . . . 344, 405—407
— als Analogon zur Spezifizität der bakteriellen Antigene (Protoplasmaeiweiss und Toxineiweiss) 376

Paradoxe Erscheinungen der Präzipitation (MICHAELIS) 127, 461
Paradoxe Verhalten des antitoxischen Serums 487
Paradoxe Verhalten der Lysis (siehe NEISSER-WECHSBERG's Phänomen).
Paradoxe Verhalten der Präzipitation mit erhitzten Antiseren (Präzipitoiden) nach KRAUS u. PIRQUET 198
Paratyphusbazilleninfektion, Nachweis der Präzipitinogene bei der — 227
Verteilung der Antigene in Geweben bei — . . . 232
Paratyphusbazillenkulturfiltrate, Hitzewirkung auf die — . . 21
Parenchymzellen und Immunität 428
Parenterale Verdauungsvorgänge (als Ursache der Anaphylaxie) 355
Partialantigene 375, 485
Passive Immunisierung, Verschwinden der Antikörper bei der — — 322
Pesttoxine, Hitzebeständigkeit der — 203
Pferdefleisch, gekocht als Antigen 210
Phagozyten als Quellen der Antikörper und Komplemente . 246
Nachweis gelöster Gifte in den — . . . 245, 268, 269
Phagozytentheorie 416
Phagozytose, Wesentliches bei der — 250

Seite

Spezialisierung d. Phagozytose 401, 419
Physikalische Einflüsse auf Präzipitinogene . . . . . . 63—67
Pluralität der Toxine und Antitoxine 142, 374
— der Präzipitine 374
— der Präzipitinogene 374
Pneumokokkeninfektion, Nachweis der Koktopräzipitinogene bei der — 223
Verteilung der Antigene in Geweben bei der — . . 229
Pneumokokkenkulturfiltrate, Wirkung der Siedehitze auf die — 13, 14
Pneumokokkentoxine, Nachweis der — in Geweben 223
Pneumo-Präzipitat 71
Pockenantigene 441
Polymerisation 146
Polyvalente Antisera, Spezialisierung der — 376, 453, 475
Präformierte Antikörper . . . 433
Präzipitable Substanz sui generis 120
Präzipitate:
1. Absorption der Komplemente (Alexine) durch die — 95
2. Amphoteres Verhalten der — . . 78, 141, 261, 393, 394
3. Die die antigene Eigenschaft heransetzende Wirkung der — 391, 392
4. Gesättigte — . . 78, 80, 147
5. Ungesättigte — . . 78, 80, 147
6. Untersuchungen über das Wesen der — . . . 71—78, 393
7. Zur praktischen Verwendung der — 32, 486
Präzipitation, Definition der —. 136
1. Frage der Identität der — mit anderen serologischen Phänomenen 381
2. Latente Wärme bei der — 138
3. Spezifizität der — . . 267—270
4. Stellung der — unter den serologischen Reaktionen . 467

Seite

5. Symbolische Darstellung der — 82, 117, 118, 172
6. Vollständige — 128
— als Begleiterscheinung bei anderen serologischen Phänomenen 378
— als Diagnostikum 472
— als die höchste Stufe der Antigen-Antikörperverbindungen, 156, 157, 472
— bei erhitzten Reaktionssubstanzen 165
— und Agglutination (Vergleich) 276
— und Kolloidreaktion 189
Präzipitationskoeffizient . . . 103
Präzipitatmenge und Konzentration der Reaktionssubstanzen, 159, 164
Präzipitatmenge und Virulenz . 282
Präzipitierbare Substanz 396
Präzipitine, Vielheit der — . . 374
Präzipitierende Sera, Hauptfaktor bei der Herstellung der — 287, 290
Präzipitinogen im Serum . . . 242
— in der Blutzirkulation 246, 253, 319
— der Linsen 404
— der normalen Harne . . . 405
— sensu strictissimo, Fig. 40 . 381
— sui generis, 48, 49, 290, 375, 377
1. Begriff der — 397
2. Eiweissnatur der — 29, 99, 123, 379, 381, 437
3. Grenze der Thermoresistenz der — 204
4. Isolierung der — (Spezialisierung) 259
5. Vielheit der — 374
6. Zwei Arten der — in Reinkulturen 375
— und Agglutinogen . . 378—380
— und Bakterienprotoplasma, 50, 51, 290
Präzipitogene, Begriff der —, 396, 397
Präzipitogenoide (W. A. SCHMIDT) 187, 209

Seite

Präzipitoide 128, 199, 218
Präzipitometer nach Verfasser 9, 273
— nach H. J. HAMBURGER . . 273
Präzipitometrie (Gravimetrie) 11, 122
— (Volumetrie) . . . 9, 164, 273
Precipitable content . . . 129, 217
Proagglutinoide 187, 195
Prophylaxis, klinische Bedeutung der — 331
— erzielt durch Antikörper, sowie Zellrezeptoren (Schema) . 410
Protagon gegen Tetanus . . . 330
Protoplasma der Bakterienleiber als Präzipitinogene 50, 51, 290 373, 374
Protoplasma-Präzipitat . . **374**, 377
Prototoxoide 174, 194, 202
Pseudoantikörperreaktion bei Komplementablenkung . . . 469
Pseudoantitoxische Erscheinungen **121**, 193, 194, 201, 398, **413**, 432
Pseudosolution 144
Pyozyaneustoxine, Hitzebeständigkeit der — 203
Antigene Eigenschaft der — 207

Reaktionswärme (latente Wärme) der Präzipitation 138
Regeneration der ergophoren Gruppe 200
Reindarstellung der Antigene (siehe auch Isolierung) . . 98, 458
— der Antigene und Antikörper, 98—100, 101
— der Pockenantigene . . . 454
— spezifischer Giftsubstanzen unbekannter Mikroben . . . 458
Reinkulturen, Koktopräzipitinogene der — . . . . 59—61
Reversibilität der Antigen-Antikörperverbindungen (siehe auch Dissoziation) . 95, 349, 415
Rezeptoren und Antikörper, Frage der Identität der — 410, 412, 413, 430

Seite

Freie Rezeptoren 35
Ricin, gekocht als Antigen . . 210
Ringprobe (siehe auch Schichtprobe, zonale Reaktion) 8, 137, 445

Sättigung der Präzipitate, sowie der bindenden Gruppe durch Antagonisten 115
Salzfällung 398
Salzgehalt und Agglutinabilität 363
Schichtprobe (siehe Ringprobe, zonale Reaktion) 8, 137
Schicksal der Antigene im Organismus . . . . 314—322
Schlangengifte, Hitzebeständigkeit der — 202, 203
Schnellimmunisierungsmethode 299
Schutzwirkung der Leukozyten gegen Choleratoxine . . . 248
Sensibilisierte Vakzine . . 347—350
— und Anaphylaxie 351
Sensibilisinogene 211
Serologische Diagnose, direkte und indirekte 465
— Methode zur Reindarstellung der Antigene 98, 458
Serumaktivität 430
Serum-Antiserum 376
Serumpräzipitine 272, 290
Simultanmethode der Immunisierung 347
Spermatozoenanaphylaxie 470, 471
Spermotoxin 341
Spezialisierung antigener Lösungen durch Siedehitze . . 258
— der Aktivität der Abwehrvorgänge der Leukozytose bei der Immunität 404, 419
— der polyvalenten Antisera 276, 453, 475
Spezifische Antikörper . . 398, 480
— Hemmung, bei inaktivierten Präzipitinen 119
— Löslichkeit . . . 56, 127, 217
— Niederschläge (siehe Präzipitate) 396

Seite

Spezifizität der Antikörper 417, 418, 433
— d. Präzipitation 267, 278, 373, 385, 406
— ohne Artspezifizität . . 401, 405
— und Gruppenreaktion (immunisatorische Spezifizität) . . . 271
Stimuline 419
Stromata-Antiserum 376
Subkutane Infektion und Bakteriolyse 423
Substance agglutinée (NICOLLE) 213, 215
Substances favorisantes . . . 475
Summation der Wirkung der Gehirnsubstanzen und des Tetanusantitoxins 409
Symbolische Darstellung der Bindungsvorgänge der Antikörper und Antigene (Frage der Koexistenz d. Reaktionssubstanzen in einem Medium), Fig. 31 und 32 . . . . 264, 266
Symbolische Darstellung der Präzipitationsvorgänge:
1. Bindungsmodus erster Ordnung bei Nativpräzipitinen (Fig. 9 A) 117
2. do. zweiter Ordnung (Fig. 9 B) 118
3. Bindungsmodus erster Ordnung bei erhitzten Antikörpern (Fig. 21) 172
4. do. Hemmungserscheinungen (Fig. 29) 219
Symbolische Darstellung des Verhaltens der Präzipitate (Dissoziation), Fig. 4 82
Symbolische Erklärung der Vorgänge der serologischen Reindarstellung der Antigene, Fig. 47 . . . . 459—461

Tetanos cérébral . . . 327, 346, 357
Tetanus der Frösche . 323, 324, 329
Tetanusantitixin 430
Tetanusheilserum, chemische Untersuchung des — . . . 409
Tetanustoxinwirkung, Paralysierung der — durch Protagon, Cerebroside 330, 335
Thermopräzipitine . . 174, 196, 197
Avidität der — . . . 173, 174
Begriff der — 395
Bindung bei — . . . 165, 178
Thermopräzipitinmethode, wissenschaftliche Grundlage der — 62, 63
Thermopräzipitinogene 209
Thermoresistenz der Präzipitinogene, Grenze der — . . . 204
Thermostabilität der bakteriellen Präzipitinogene 214
Toxine, intrazelluläre Vernichtung der — 316, 326, 339, 352, 356, 369, 412
Toxineiweiss, Antikörper gegen — 373, 374
Toxin-Präzipitat 374, 377
Toxinwirkungen und Lipoide . 330
Toxizität der Antikörper . 342, 345
Toxizität der Antigene, Verhalten zur Antikörperbildung . 318, 431
Toxoide 174, 193, 194, 202
Antigene Eigenschaften der — 203, 204, 317, 360, 438
Toxophore Gruppe 324
Typhusbazillenkulturfiltrate, Hitzewirkung auf die — . . 20
Typhusbazillenpräzipitinogene, Hitzebeständigkeit der — . . 214
Typhusbazillentoxine, Nachweis der — in Organen und Geweben bei Infektion . . 284—286
— do. bei Intoxikation . . . 239
Typhus-Präzipitat 77

Ueberkompensierte Diphtherietoxin-Antitoxinmischung 149, 327
Ultrapräzipitatorische Bindung:
1. Anwendung der — bei der Spezialisierung der Präzipitation 453, 460
2. Begriff der — 395
Ultratoxische Bindungen (ultraagglutinatorische, ultralyt. etc.) 410

Seite

Ultraviolettes Licht, Wirkung auf Antikörper und Antigene 212, 263
Zerstörung der Impedine und Pseudoantikörper durch das — 68, 70
Umlagerung der Toxine von den lymphatischen Zellen auf die höher differenzierten Parenchymzellen 326, 330
Ungiftige, nicht bakterielle Eiweisskörper als Antigene, Hitzebeständigkeit der — 213, 385
Ungiftigwerden der Toxine durch Bindung an Antikörper, Antitoxine 339
Unterschied zwischen nativen und gekochten Präzipitinogenen 182, 183, 213
— zwischen giftigen, bakteriellen und ungiftigen, nicht bakteriellen Antigenen . . . 318—322
— zwischen Präzipitinogenen u. Agglutinogenen (siehe Identität, Zusammenhang).

Vakzine, sensibilisierte . . . 347
— ohne Bakterienrückstand **300**, 307, **483**
Vakzinetherapie, zur Bedeutung der — 481
Verankerung, 260 (Begriff), 141, 313, 314, 315, 395
Verbindung, spezifische — . . 141
Verdauung, intrazelluläre —. . . 251
Verminderung der Affinität (Avidität) der Antikörper . 165, 171
— des Komplementgehaltes bei der Infektion 200
Vernichtung der Toxine im Organismus (siehe auch Toxine) 310, 352, 354
Verschwinden der Antikörper aus der Blutbahn bei passiver Immunisierung 322

Seite

Verteilung der Präzipitinogene in infizierten Organismen 229, 233
— — in Reinkulturen (in Kulturfiltraten und Bakterienleibern) 287—289
Verstopfung oder Besetzung der Antigengruppe, 93, 126, 141, 260, 332, 335, 395
— der Ambozeptoren . . 149, 193
— der komplementophilen Ambozeptorengruppen des Hundeserums 193
Vielheit der Präzipitinogene und Präzipitine (siehe Pluralität) 374
Virulenz und Präzipitatbildung 282
Vollantigen 485

WASSERMANN's Phänomen **154**, 469, 470
Wertigkeit des Antiserums, Begriff der — 142
Wesen der Präzipitation 129, 137, 184
Wirkungsmechanismus der Antikörper (siehe Antikörper).

Zahl der Bakterien und immunogene Eigenschaften . . . 290
Zusammenhang zwischen Präzipitinogenen und anderen Antigenen . . . . 374—382
Zustandsspezifizität 23, 372, 373, **374**, 385, **399**, 402, 446, **447**
Wegfall der — bei Anaphylaxie 212
Zytolyse (siehe auch Bakteriolyse), serologische Bedeutung der — 153
Bedeutung der — bei der Heilung 422
Existenz der — im Sinne PFEIFFER's 420



LITERATUR-VERZEICHNIS.

Besondere Abkürzungen: A. P. = Annales de l'Institut Pasteur. **Acad. Sc.** = Comptes rendus des séances de l'Academie des Sciences. **Arch. f. Hg.** = Archiv für Hygiene. **B. k. W.** = Berliner klinische Wochenschrift. **B. m. W.** = Berliner medizinische Wochenschrift. **C. f. B.** = Centralblatt für Bakteriologie etc., I. Abteilung, Originale. **C. f. B. Ref.** = do., Referate. **Hofmeister's Beitr.** = Beiträge zur chemischen Physiologie und Pathologie. **M. m. W.** = Münchener medizinische Wochenschrift. **S. M.** = La semaine médicale. **Soc. Biol.** = Comptes rendus hebdomadaires des séances et mémoires de la Société de Biologie. **W. k. W.** = Wiener klinische Wochenschrift. **Z. f. Hg.** = Zeitschrift für Hygiene. **Z. f. Imm.** = Zeitschrift für Immunitätsforschung etc., I. Teil, Originale.

Abelin S. u. O. Stiner, Die Einwirkung des ultravioletten Lichtes auf das Komplement des Meerschweinchenserums. Z. f. Imm. 1913, Bd. 19, S. 1.

Adler, Heinrich, Ueber Autospermotoxine. Z. f. Imm. 1909, Bd. 3, S. 447.

Aldershoff, H., et C. M. Broers, Contribution à l'étude des corps intra-épithéliaux de Guarnieri. A. P., t. 20, septembre 1906, nº 9, p. 779.

Almquist, E., Studien über filtrierbare Formen in Typhuskulturen. C. f. B. 1911, Bd. 60, S. 167.

Altmann, Karl, Komplementablenkung und Agglutination bei der Paratyphus-Typhus- und Coligruppe. C. f. B. 1910, Bd. 54, S. 174.

— Ueber Immunisierung mit ambozeptorbeladenen Blutkörperchen. Z. f. Imm. 1912, Bd. 13, S. 219.

Altobelli, A., u. G. Memmo, Ueber die Erscheinung der Agglutination. C. f. B. 1902, Bd. 31, S. 221.

Amako, T., Ueber die Schwankungen der opsonischen, agglutinierenden und bakteriolytischen Kraft des Serums im Verlaufe der Cholera und über die Entstehung des Choleratyphoids. C. f. B. 1909, Bd. 48, S. 602.

— Experimentelle Beiträge zum Mechanismus der Komplementwirkung. Z. f. Imm. 1910, Bd. 8, S. 168.

— Experimentelle Untersuchungen über die heterogenetische Anaphylaxie. Z. f. Imm. 1914, Bd. 22, S. 641.

Amiradžibi, S., Zur Frage der Serodiagnose des B. coli, zugleich ein Beitrag zur Verschiedenheit der Antikörper (Agglutine, Bordet-Gengous Antikörper, anaphylaktische Reaktionskörper.) Z. f. Imm. 1910, Bd. 6, S. 338.

— u. Kaczynski, Ueber die Beziehungen der Bakterienpräzipitine zu den Agglutininen. Z. f. Imm. 1916, Bd. 6, S. 694.

Andriescu, Ch., et M. Ciuca, De l'action du sérum antityphique de Besredka sur l'évolution de la fièvre typhoide. A. P., t. 27, février 1913, n° 2, p. 170.

Aoki, K., Ueber die Beziehung zwischen der Wirkung des Atoxyls auf Spirochäten und der Immunitätbildung bei Hühnern. Z. f. Imm. 1914, Bd. 23, S. 127.

— Ueber den Wirkungsmechanismus des Pneumokokkenkulturfiltrates auf Meerschweinchen und Mäuse. C. f. B. 1914, Bd. 73, S. 297.

Aoyama, T., Zum Mechanismus der Resorption experimentell in die Pleurahöhle eingeführter Formelemente und Bakterien. Z. f. Hg. 1913, Bd. 75, S. 193.

Apolant, H., Ueber die Beziehungen der Milz zur aktiven Geschwulstimmunität. Z. f. Imm. 1913, Bd. 17, S. 219.

Adrin-Delteil, L. Nègre et M. Raynaud, Recherches cliniques et expérimentales sur la vaccinothérapie de la fièvre typhoide par le virus sensibilisé de Besredka. A. P., t. 27, août 1913, n° 8, p. 644.

Arima R., Ueber die Typhustoxine und ihre pathogene Wirkung. C. f. B. 1912, Bd. 63, S. 424.

— Ueber die Antikörperbildung gegen Typhustoxine. C. f. B. 1912, Bd. 65, S. 183.

— u. Y. Sakamura, Ueber die Bildung des Bakteriolysins durch Tuberkelbazillen und deren Gifte. C. f. B. 1914, Bd. 72, S. 389.

Armand-Delille, P.-F., Les variations de l'alexine après le choc anaphylactique dans la séro-anyphylaxie active et passive. A. P., t. 26, octobre 1912, n° 10, p. 817.

* Arndt, Studien zur Immunität und Morphologie bei Vaccine. C. f. B. 1908, Bd. 47, S. 237.

Aronson, Hans, Untersuchungen über Streptokokken und Antistreptokokken-Serum. B. k. W. 1902, Nr. 42, S. 979 u. Nr. 43, S. 1006.

Arrhenius, Savante, Immunochemie, Leipzig 1907.

— and Th. Madsen, Physical chemistry applied to toxins and antitoxins. Zitiert nach Ehrlich: Gesammelte Arbeiten zur Immunitätsforschung, Berlin 1904, S. 681.

Asakawa, N., Ueber das Wesen der Agglutination und eine neue Methode, die Agglutination schnell zu beobachten (Gefriermethode). Z. f. Hg. 1903, Bd. 45, S. 93.

* Ascher, L., Die Leukocyten als Komplementbildner bei Cholerainfektion. C. f. B. 1902, Bd. 32, S. 449.

Aschoff, Ludwig, Ehrlichs Seitenkettentheorie und ihre Anwendung auf die künstlichen Immunisierungsprozesse. Zeitschr. f. allg. Physiologie 1902, Bd. 1, S. 69 (Sammelreferate).

Ascoli, Alberto, Die Präzipitindiagnose bei Milzbrand. C. f. B. 1911, Bd. 58, S. 63.

— Zur Technik meiner Präzipitinreaktion bei Milzbrand. B. k. W. 1911, Nr. 22, S. 389.

— Der Ausbau meiner Präzipitinreaktion zur Milzbranddiagnose. Z. f. Imm. 1911, Bd. 11, S. 103.

Ascoli, Alberto, Die Thermopräzipitinreaktion als allgemeine serodiagnostische Methode. Ihre Anwendung bei der Diagnose des Schweinerotlaufs. Das Thermopräzipitindiagnostikum. Berliner tierärztl. Woch. 1912, Nr. 10. S. 165.
— Ergebnisse und Ausblicke der Thermopräzipitinreaktion. Virchows Archiv f. pathol. Anatomie u. Physiologie etc. 1913, Bd. 213, S. 181.
— Zum vorläufigen Berichte von Dr. Guido Finzi „Ueber die Spezifizität und über den diagnostischen Wert der „Thermopräzipitinreaktion" von Ascoli bei der Erkrankung des hämatischen Karbunkels und des Rotlaufs". C. f. B. 1913, Bd. 71, S. 85.
— Le Termoprecipitine. Milano 1914.
— u. E. Valenti, Biologische Milzbranddiagnose. Zeitschr. f. Infektionskr., parasitäre Kr. u. Hygiene der Haustiere, 1910, Bd. 7, S. 375.
Ascoli, M., Isoagglutine und Isolysine menschlicher Blutsera. M. m. W. 1901, Nr. 31, S. 1239.
— Ueber den Mechanismus der Albuminurie durch Eiereiweiss. M. m. W. 1902, Nr. 10, S. 398.
— Zur Kenntnis der Präzipitinwirkung und der Eiweisskörper des Blutserums. M. m. W. 1902, Nr. 34, S. 1409.
— Neue Tatsache und neue Ausblicke in der Lehre der Ernährung. M. m. W. 1903, Nr. 5, S. 201.
— u. A. Bonfanti, Weitere Untersuchungen über alimentäre Albuminurie. M. m. W. 1903, Nr. 41, S. 1761.
— u. G. Izar, Giftbildung zur Einwirkung von Blutserum auf art- und körpereigene Organextrakte. M. m. W. 1912, Nr. 20, S. 1092.
Axamit, Oscar, Bakterienextrakte und Komplementablenkung. C. f. B. 1906, Bd. 42, S. 349 u. 450.

Bail, Oskar, Ueber das Freiwerden der baktericiden Leukocytenstoffe. B. k. W. 1898, Nr. 41, S. 887.
— Ueber leukocide Substanzen in den Stoffwechselprodukten des Staphylococcus pyogenes aureus. Arch. f. Hg. 1897, Bd. 30, S. 348; do. 1898, Bd. 32, S. 133.
— Schutzstoffe gegen die Staphylokokkoinfektion. B. k. W. 1898, Nr. 42, S. 921.
— Versuche über Typhusagglutine und -präzipitine. Arch. f. Hg. 1902, Bd. 42, S. 307 und 404.
— Untersuchungen über natürliche und künstliche Milzbrandimmunität. C. f. B. 1904, Bd. 36, S. 266 u. 397.
— Untersuchungen über Typhus- und Choleraimmunität. Arch. f. Hg, 1905, Bd. 52, S. 272.
— Choleragift und antitoxische Zellwirkungen. Z. f. Imm. 1916, Bd. 25, S. 248.
— Versuche über Choleraantitoxin. Z. f. Imm. 1917, Bd. 26, S. 97.
— u. Edmund Hoke. Theorie der Serumaktivität. Arch. f. Hg. 1908, Bd. 64, S. 313.
— u. Yonetero Kikuchi, Bakterizide Reagenzglasversuche mit Choleravibrionen. Arch. f. Hg. 1905, Bd. 53, S. 275.

Bail, Oskar, u. Alfred Pettersson, Untersuchungen über natürliche und künstliche Milzbrandimmunität. C. f. B. 1904, Bd. 35, S. 102.

— u. Hans Rotky, Gewinnung hämolytischer Flüssigkeiten ausserhalb des Tierkörpers. Z. f. Imm. 1913, Bd. 17, S. 566.

— u. — Versuche über die Bildung von bakteriolytischen Immunkörpern. Z. f. Imm. 1913, Bd. 17, Seite 378.

— u. Kiuso Tsuda, Versuche über bakteriolytische Immunkörper, mit besonderer Berücksichtigung des normalen Rinderserums. Z. f. Imm. 1909, Bd. 1, S. 546.

— u. — Beobachtung über die Bindung bakteriolytischer Immunkörper an Vibrionen. Ebenda, S. 772.

— u. Edmund Weil, Unterschiede zwischen aggressiven Exsudaten und Bakterienextrakten. C. f. B. 1906, Bd. 40, S. 371.

Ballner, Franz und Hans Reibmayr, Ueber die Verwertbarkeit der Komplementablenkungsmethode für die Differenzierung von Mikroorganismen, nebst Bemerkungen über den Zusammenhang dieses Phänomens mit der Agglutinations- bezw. Präzipitationsreaktion. Arch. f. Hg. 1908, Bd. 64, S. 113.

Bang, Ivar u. J. Forssman, Untersuchungen über die Hämolysinbildung. Hofmeister's Beitr. 1906, Bd. 8, S. 238.

— u. — Ist die Ehrlich'sche Seitenkettentheorie mit den tatsächlichen Verhältnissen vereinbar? M. m. W. 1909, Nr. 35, S. 1769; do. 1910, Nr. 16, S. 851.

Baroni, V. et C., Jonesco-Mihaiesti, Sur la déstruction par les rayons ultra-violets de la propriété « antisensibilisine » du sérum de cheval. Soc. Biol. séance du 22 octobre 1910. S. M. 2 novembre 1910, n° 44, p. 528.

Bassenge, R., u. Martin Mayer, Zur Schutzimpfung gegen Typhus. D. m. W. 1905, Nr. 18, S. 697.

Baumgarten, Paul, Zur Kritik der Metschnikoff'schen Phagocytentheorie. Zeitschr. f. klin. Med. 1888, Bd. 15, S. 1.

Behring, Beiträge zur Aethiologie des Milzbrandes. Z. f. Hg. 1889, Bd. 6, S. 117.

— Untersuchungen über das Zustandeknmmen der Diphtherie-Immunität bei Tieren. D. m. W. 1890, Nr. 50, S. 1145.

— Die Blutserumtherapie bei Diphtherie und Tetanus. Z. f. Hg. 1892, Bd. 12, S. 1.

— u. Kitasato, Ueber das Zustandekommen der Diphtherie-Immunität und der Tetanus-Immunität bei Tieren. D. m. W. 1890, Nr. 49, S. 1113.

— u. F. Nissen, Ueber bakterienfeindliche Eigenschaften verschiedener Blutserumarten. Ein Beitrag zur Immunitätsfrage. Z. f. Hg. 1890, Bd. 8, S. 412.

— u. Wernicke, Die Blutserumtherapie bei Diphtherie und Tetanus. Z. f. Hg. 1892, Bd. 12, S. 1.

Beljaeff, W., Ueber einige Eigenschaften agglutinierender sowie auch anderweitiger spezifischer Serumarten. C. f. B. 1903, Bd. 33, S. 293 u. 369.

Berlin, H., Die Serodiagnose der Pest mit Hilfe der Präzipitationsmethode nach Ascoli. C. f. B. 1915, Bd. 75, S. 467.
Bertarelli, E. u. G. Volpino, Experimentelle Untersuchungen über die Wut. Filtration des Strassenvirus u. Erschöpfung des Virus durch die Filter. C. f. B. 1904, Bd. 37, S. 51.
de Besche, A. u. Kon, Untersuchungen über die Differenzierung von Cholera- und choleraähnlichen Vibrionen mittels der Komplementbindung. Z. f. Hg. 1908, Bd. 62, S. 161.
Besredka, Étude de l'immunité dans l'infection typhique expérimentale. A. P., t. 15, avril 1901, n° 4, p. 209.
— De l'immunisation active contre la peste, le choléra et l'infection typhique. A. P., t. 16. 25 décembre 1902, n° 12, p. 918.
— De la fixation de la toxine tétanique par le cerveau. A. P., t. 17, janvier 1903, n° 2, p. 138.
— Le Sérum antistreptococcique et son mode d'action. A. P., t. 18, juin 1904, n° 6, p. 369.
— Du mécanisme de l'anaphylaxie vis-à-vis du sérum de cheval. A. P., t. 22, juin 1908, n° 6, p. 496.
— Nouvelle étude sur le mécanisme de l'anaphylaxie. A. P., t. 23, octobre 1909, n° 10, p. 801.
— De l'antianaphylaxie. Le procédé des petits doses et les injections subintrantes. Neuvième mémoire. A. P., t. 24, novembre 1910, n° 11, p. 879.
— Deux ans de vaccination antityphique avec du virus sensibilisé vivant. A. P., t. 27, août 1913, n° 8, p. 607.
— Ueber die Vaccinotherapie mit sensibilisierten Vira. B. k. W. 1914, Nr. 3, S. 97.
— et J. Bronfenbrenner, De l'anaphylaxie et de l'antianaphylaxie vis-à-vis du blanc d'oeuf. (Onzième mémoire.) A. P., t. 25, mai 1911, n° 5, p. 392.
— H. Ströbel et F. Jupille, Anaphylotoxine, peptotoxine et peptone dans leurs rapportes avec l'anaphylaxie. A. P., t. 27, mars 1913, n° 3, p. 185.
— et Edna Steinhardt, De l'anaphylaxie et de l'antianaphylaxie vis-à-vis du sérum de cheval. A. P., t. 21, février 1907, n° 2, p. 117.
— et Edna Steinhardt, Du mécanisme de l'antianaphylaxie. A. P., t. 21, mai 1907, n° 5, p. 384.
Bessau, Georg, Ueber die Dysenteriegifte und ihre Antikörper. C. f. B. 1911, Bd. 57, S. 27.
— Zur Frage der Hitzebeständigkeit der gebundenen Antikörper. C. f. B. 1911, Bd. 60, S. 363.
Bezzola, Carlo, Können die Muskeln als Bildungsstätte der Antikörper betrachtet werden? C. f. B. 1909, Bd. 50, S. 519.
— Sind die Hämolysine und die Cytotropine (Neufeld) verschiedene Substanzen? C. f. B. 1909, Bd. 50, S. 522.
— Ueber die bakteriolytischen Eigenschaften des Paratyphus-B-Immunserums. C. f. B. 1909, Bd. 50, S. 541.
Biedl, A. u. R. Kraus, Experimentelle Studien über Anaphylaxie. W. k. W. 1909, Nr. 11, S. 362.

Bierbaum, K., Beitrag zur Milzbranddiagnose mit Hilfe der Präzipitationsmethode. Berl. tierärztl. Woch. 1911, Nr. 12, S. 202.

Bierry, Recherches sur les injections de sang et de sérum cytotoxique au chien. Soc. Biol., séance du 27 juillet 1901, t. 53, p. 839.

*Bitter, H., Kritische Bemerkungen zu E. Metschnikoff's Phagocytenlehre. Z. f. Hg., 1888, Bd. 4, S. 318.

*Bloch, Br. u. R. Massini, Studien über Immunität und Ueberempfindlichkeit bei Hyphomyzetenerkrankungen. Z. f. Hg. 1909, Bd. 63, S. 68.

Blumreich, Ludwig u. Marthin Jacoby, Ueber die Bedeutung der Milz bei künstlichen und natürlichen Infektionen. Z. f. Hg. 1898, Bd. 29, S. 419.

*Boehncke, K. E., Ueber die Abspaltung des Anaphylatoxins aus Meningokokken. Z. f. Hg. 1912, Bd. 72, S. 305.

Boinet, E., Traitement vaccino-thérapique de la fièvre typhoide (deuxième partie). A. P., t. 28, juin 1914, n° 6, p. 597.

Bonome, A., Präzipitin-Reaktion als diagnostisches Mittel der Tuberkulose und zur Differenzierung zwischen Menschen- und Rindertuberkulose. C. f. B. 1907, Bd. 43, S. 391.

Bordet, Jules, Les leucocytes et les propriétés actives du sérum chez les vaccinés. A. P., t. 9, juin 1895, n° 5, p. 462.

— Recherches sur la phagocytose. A. P., t. 10, février 1896, n° 2, p. 104.

— Contribution à l'étude du sérum antistreptococcique. A. P., t. 11, mars 1897, n° 3, p. 177.

— Sur l'agglutination et la dissolution des globules rouges par le sérum d'animaux injectés de sang défibriné. A. P., t. 12, octobre 1898, n° 10, p. 688.

— Le mécanisme de l'agglutination. A. P., t. 13, mars 1899, n° 3, p. 225.

— Agglutination et dissolution des globules rouges par le sérum. A. P., t. 13, avril 1899, n° 4, p. 273.

— Les sérums hémolytiques, leurs antitoxines et les théories des sérums cytolytiques. A. P., t. 14, mai 1900, n° 5, p. 257.

— Sur le mode d'action des sérums cytolytiques et sur l'unité de l'alexine dans un même sérum. A. P., t. 15, mai 1901, n° 5, p. 303.

— Sur le mode d'action des antitoxines sur les toxines. A. P., t. 17, mars 1903, n° 3, p. 168.

— Les propriétés des antisensibilisatrices et les théories chimique de l'immunité. A. P., t. 18, octobre 1904, n° 10, p. 593.

— et Frederick P. Gay, Sur les relations des sensibilisatrices avec l'alexine. A. P., t. 20, juin 1906, n° 6, p. 467.

— et Octave Gengou, Recherches sur la coagulation du sang et les sérums anticoagulants. A. P., t. 15, mars 1901, n° 3, p. 129.

— et — Sur l'existence de substances sensibilisatrices dans la plupart des sérums antimicrobiens. A. P., t. 15, mai 1901, n° 5, p. 289.

— et — Les sensibilisatrices du bacille tuberculeux. Acad. Sc., Séance du 3 août 1903, t. 137, p. 351.

Borrel, A., Les théories parasitaires du cancer. A. P., t. 15, février 1901, n° 2, p. 49.

Bosc, F. J., Les maladies bryocytiques (maladies à protozoaires), 1er mémoire. Introduction générale à l'étude des maladies bryocytiques. C. f. B. 1904, Bd. 36, S. 487.

— La maladie vaccinale et son parasite (plasmodium vaccinal). 2me mémoire. C. f. B. 1904, Bd. 36, S. 630; Bd. 37, S. 39 u 195.

Bouchard, Actions des produits sécrétés par les microbes pathogènes. Paris (Gautier, Villars et Fils) 1890. Zit. n. C. f. B. 1890, Bd. 8, S. 433.

Brand, Erwin, Ueber das Verhalten der Komplemente bei der Dialyse. B. k. W. 1907, Nr. 34, S. 1075.

Braun, Hugo, Ueber den Nachweis der Antigene mittels der Komplementfixationsmethode. B. k. W. 1907, Nr. 48, S. 1535.

— Zur Frage der Serumüberempfindlichkeit. Z. f. Imm. 1909, Bd. 3, S. 531.

— Zur Frage der Serumüberempfindlichkeit. M. m. W. 1909, Nr. 37, S. 1880.

Braunstein, A., Ueber die Bedeutung der Milz in der Geschwulst-Immunität und -Therapie (ein neues Verfahren der Krebsbehandlung). B. k. W. 1911, Nr. 45, S. 2029.

— Ueber die Beziehung der Milz zur aktiven Geschwulstimmunität. Z. f. Imm. 1913, Bd. 18, S. 330.

Brieger u. Ehrlich, Ueber die Uebertragung von Immunität durch Milch. D. m. W. 1892, Nr. 18, S. 393.

— u. — Beiträge zur Kenntnis der Milch immunisierter Tiere. Z. f. Hg. 1893, Bd. 13, S. 336.

— u. Carl Fraenkel, Untersuchungen über Bakteriengifte. B. k. W. 1890, Nr. 11, S. 241; Nr. 12, S. 268.

— u. — Untersuchungen über Bakteriengifte. II. Immunisierungsversuche bei Diphtherie von Carl Fraenkel. B. k. W. 1890, Nr. 49, S. 1133.

—, S. Kitasato u. A. Wassermann, Ueber Immunität und Giftfestigung. Z. f. Hg. 1892, Bd. 12, S. 137.

— u. M. Mayer, Weitere Versuche zur Darstellung spezifischer Substanzen aus Bakterien. D. m. W. 1903, Nr. 18, S. 309.

— u. Wassermann, Nachtrag zur Arbeit: «Ueber Immunität und Giftfestigung» von Brieger, Kitasato und Wassermann. Z. f. Hg. 1892, Bd. 12, S. 254.

Bruck, Carl, Experimentelle Beiträge zur Theorie der Immunität. Z. f. Hg. 1904, Bd. 46, S. 176.

— Beiträge zur Kenntnis der Antitoxinbildung. Z. f. Hg. 1904, Bd. 48, S. 113.

— Die biologische Differenzierung von Affenarten und menschlichen Rassen durch spezifische Blutreaktion. B. k. W. 1907, Nr. 26, S. 793.

— Zur forensischen Verwertbarkeit und Kenntnis des Wesens der Komplementbildung. B. k. W. 1907, Nr. 47, S. 1510.

Bruschettini A. u. F. Morelli, Untersuchungen über den Fraenkelschen Pneumococcus. C. f. B. 1912, Bd. 62, S. 305.

Buchner, H., Ueber die bakterientötende Wirkung des zellenfreien Blutserums. C. f. B. 1889, Bd. 5, Nr. 25, S. 817; Bd. 6, Nr. 1, S. 1.

— Ueber die nähere Natur der bakterientötenden Substanz im Blutserum. C. f. B. 1889, Bd. 6, Nr. 21, S. 561.

Buchner, H., Untersuchungen über die bakterienfeindlichen Wirkungen des Blutes und Blutserums. Arch. f. Hg. 1890, Bd. 10, S. 84.
— Ueber Immunität, deren natürliches Vorkommen und künstliche Erzeugung. M. m. W. 1891, Nr. 32, S. 551.
— Ueber die bakterientötende Wirkung des Blutserums. C. f. B. 1892, Bd. 12, S. 855.
— Ueber die Schutzstoffe des Serums. B. k. W. 1892, Nr. 19, S. 449.
— Ueber Bakteriengifte und Gegengifte. M. m. W. 1893, Nr. 24, S. 449 u. Nr. 25, S. 480.
— Weitere Untersuchungen über die bakterienfeindlichen und globuliciden Wirkungen des Blutserums. Arch. f. Hg. 1893, Bd. 17, S. 112.
— Neuere Fortschritte in der Immunitätsfrage. M. m. W. 1894, Nr. 24, S. 469 u. Nr. 25, S. 497.
— Natürliche Schutzeinrichtung des Organismus und deren Beeinflussung zum Zweck der Abwehr von Infektionsprozessen. M. m. W. 1899, Nr. 39 S. 1261 u. Nr. 40, S. 1301.
— Zur Kenntnis der Alexine, sowie der spezifisch-bakteriziden und spezifisch-hæmolytischen Wirkungen. M. m. W. 1900, Nr. 9, S. 277.
— Sind die Alexine einfache oder komplexe Körper? B. k. W. 1901, Nr. 33, S. 854.
— u. M. Orthenberger, Versuche über die Natur der bakterientötenden Substanz im Serum. Arch. f. Hg. 1890, Bd. 10, S. 149.
Bürger, Max, Studien über die praktische Verwertbarkeit der Anaphylaxie bei Sensibilisierung mit denaturiertem Eiweiss. Z. f. Imm. 1914, Bd. 22, S. 199.
—, Schermann u. F. Schreiber. Ueber Auflösungserscheinungen von Bakterien. Z. f. H. 1911, Bd. 70, S. 119.
Bulloch, William, Ueber die Beziehung zwischen Hämolysin und Bakteriolysin. C. f. B. 1901, Bd. 29, S. 724.
— u. William Hunter, Ueber Pyocyanolysin, eine hämolytische Substanz in Kulturen des Bacterium pyocyaneum. C. f. B. 1900, Bd. 28, S. 865.
Burnet, Et., Contribution à l'étude de l'épithélioma contagieux des oiseaux. A. P., t. 20, septembre 1906, n° 9, p. 742.
— La prétendue destruction des Bac. de Koch dans le péritoine des cobayes tuberculeux. A. P., t. 29, mars 1915, n° 3, p. 119.
Busson, Bruno, Bindungsversuche mit osmiertem Eiweiss. Z. f. Imm. 1911, Bd. 11, S. 515.
—, P. Th. Müller und Aug. Rintelen, Weitere Aviditätsstudien an Agglutininen. III.—IV. Mitteilung. Z. f. Imm. 1909, Bd. 3, S. 217.

Calmette, A., Contribution à l'étude du venin des serpens. Immunisations des animaux et traitement de l'envenimation. A. P., t. 8, 1894, n° 5, p. 275.
— Contribution à l'étude des venins des toxines et des sérums antitoxiques. A. P., t. 9, avril 1895, n° 4, p. 225.
— Sur le venin des serpents et sur l'emploi du sérum antivenineux dans la thérapeutique des morsures venimeuses chez l'homme et chez les animaux. A. P., t. 11, mars 1897, n° 3, p. 214.

Calmette, A. et A. Delarde, Sur les toxines non microbiennes et le mécanisme de l'immunité par sérums antitoxiques. A. P., 1896, t. 10, décembre 1896, nº 12, p. 675.
— et C. Guérin, Recherches sur la vaccine expérimentale. A. P., t. 15, mars 1901, nº 3, p. 161.
— et L. Massol, Les précipitines du sérum antivenimeux vis-à-vis du venin de cobra. A. P., t. 23, février 1909, nº 2, p. 155.
— et A.-T. Salimbeni, La peste bubonique, étude de l'épidémie de l'Oporto en 1899. Sérothérapie. A. P., t. 13, décembre 1899, nº 12, p. 865.
Camus, L., Recherches sur la fibrinolyse. Acad. Sc., séance du lundi 28 janvier 1901, t. 132, p. 215.
— Immunisation vaccinale passive et sérothérapie. Acad. Sc., séance du 1er juillet 1912. S. M., 10 juillet 1912, nº 28, p. 332.
— De l'immunité humorale dans ses rapports, avec l'immunité cellulaire. Acad. de médecine, séance des 29 octobre et 5 novembre 1912. S. M., 6 novembre 1912, nº 45, p. 540.
— et E. Gley, Nouvelles recherches sur l'immunité contre le sérum d'anguille. A. P., t. 13, octobre 1899, nº 10, p. 779.
Cantacuzène, J., Nouvelles recherches sur le mode de destruction des vibrions dans l'organisme. A. P., t. 12, avril 1898, nº 4, p. 272.
— Sur les variations quantitatives et qualitatives des globules rouges provoquées chez le lapin par les injections de sérum hémolytique. A. P., t. 14, juin 1900, nº 6, p. 378.
— Recherches sur l'origine des précipitines. A. P., t. 22, janvier 1908, nº 1, p. 54.
Casagrandi, O., Zur Aetiologie der Menschenpocken. M. m. W. 1909, Nr. 51, S. 402.
— Zur Aetiologie der Menschenpocken. C. f. B. 1911, Bd. 57, S. 402.
Castellani, Aldo, Ueber das Verhältnis der Agglutinine zu den Schutzkörpern. Z. f. Hg. 1901, Bd. 37, S. 381.
Centanni, Eugenio, Ueber die Autocytopräzipitine und über eine allgemeine Form derselben. C. f. B. 1904, Bd. 35, S. 91, 239 u. 362.
— Ueber die Autocytopräzipitine. 2. Mitteilung. C. f. B. 1907, Bd. 43, S. 508 u. 614.
Cernovodeanu, P. et Victor Henri, Etude de l'action des rayons ultraviolets sur les microbes. Acad. Sc., séance du 3 jan. 1910, t. 150, p. 52.
— et — Action des rayons ultraviolets sur les microorganismes et sur différents cellules. Etude microchimique. Acad. Sc., séance du 14 mars 1910, t. 150, p. 729.
De Christmas, J., Contribution à l'étude du gonocoque et de sa toxine. A. P., t. 14, mai 1900, nº 5, p. 331.
Citron, J., Ueber die Immunisierung mit Exsudaten und Bakterienextrakten. C. f. B. 1906, Bd. 40, S. 153.
— Die Immunisierung gegen Schweineseuche mit Hilfe von Bakterienextrakten. Z. f. Hg. 1906, Bd. 52, S. 238.
Ciuca, M., Résultats favorables obtenus grâce à l'emplois de la vaccination antianaphylactique par la méthode de Besredka au cours de l'immunisation des chevaux. Z. f. Imm. 1911, Bd. 9, S. 308.

Clairmont, Paul, Differenzialdiagnostische Untersuchungen über Kapselbakterien. Z. f. Hg. 1902, Bd. 39, S. 1.

*Cobbett, L., The origin of antitoxin: is it present in the blood of some normal animals? The Lancet 1899, Aug. 5. Zit. n. C. f. B. 1899, Bd. 26, S. 582.

* — Enthält das normale Pferdeserum Diphtherieantitoxin? C. f. B. 1899, Bd. 26, S. 548.

Coca, Arthur F., Beitrag zur Antikörperentstehung. Biochem. Zeitschr. 1908, Bd. 14, S. 125.

Colin, Gaston, Stérilisation des eaux potables. Lyon 1912.

Conradi, H., Bakterizidie und Milzbrandinfektion. Z. f. Hg. 1900, Bd. 34, S. 185.

— Ueber die Bildung bakterizider Stoffe bei der Autolyse. Hofmeister's Beitr. 1902, Bd. 1, S. 193.

— Ueber lösliche, durch aseptische Autolyse erhaltene Giftstoffe von Ruhr- und Typhusbazillen. D. m. W. 1903, Nr. 2, S. 26.

Crendiropoulo, Milton, Sur le mécanisme de la réaction Bordet-Gengou. 1er mémoire. A. P., t. 12, septembre 1908, no 9, p. 728.

— Sur le mécanisme de la réaction de Bordet-Gengou. A. P., t. 25, mars 1911, n° 3, p. 277.

Crescenzi, Giulio, Ueber den Einfluss der Agglutination auf die kulturellen, agglutinierenden und bakteriolytischen Eigenschaften des Typhusbazillus. C. f. B. 1909, Bd. 50, S. 81.

v. Czyhlarz, Ernst, Zur Lehre von der Entgiftung. Zeitschr. f. Heilkunde, Abt. f. innere Medizin, 1901, Bd. 22 (neue Folge Bd. 2), S. 156.

— u. Julius Donath, Experimentelle Untersuchungen zur Lehre von der Entgiftung. Ebenda 1901, Bd. 22, S. 1.

Dahn, Serologische Untersuchungen bei der Variola vera. C. f. B. 1909, Bd. 52, S. 136.

Danysz, Jean, Contribution a l'étude de l'immunité. Propriété des mélanges des toxines avec leurs antitoxines. Contributions des toxines. A. P., t. 13, juillet 1899, p. 581.

— Contribution à l'étude des propriétés et de la nature des mélanges des toxines avec leurs antitoxines. A. P., t. 16, mai 1902, n° 5, p. 331.

Dautwitz, Fritz u. Karl Landsteiner, Ueber Beziehungen der Lipoide zur Serumhämolyse. Hofmeister's Beitr. 1907, Bd. 9, S. 431.

Dean, R. H., The relation between the fixation of complement and the formation of a precipitate. Z. f. Imm. 1912, Bd. 13, S. 84.

Declich, M., Präzipitation beim Milzbrand und beim Schweinerotlauf. Inaug.-Diss. Berlin 1913.

*Defalle, W., Recherches sur les anticorps des spores. A. P., t. 16, 25 octobre 1902, n° 10, p. 756.

Dehne, Robert, Die spezifische Löslichkeit und ihre Anwendung bei der forensischen Blutuntersuchung. M. m. W. 1907, Nr. 8, S. 357.

— u. F. Hamburger, Experimentaluntersuchungen über die Folgen parenteraler Einverleibung von Pferdeserum. W. k. W. 1904, Nr. 29, S. 807.

Dehne, R. u. F. Hamburger, Ueber das Verhalten artfremden Antitoxins im menschlichen Organismus. W. k. W. 1907, Nr. 27, S. 817.
Delezenne, C., Sérums névrotoxiques. A. P., t. 14, octobre 1900, n° 10, p. 868.
Denys, J., A propos d'une critique dirigée contre le pouvoir bactéricide des humeurs. La Cellule, t. 10, 15 juillet 1894, p. 465.
— et J. Havet, Sur la part des leucocytes dans le pouvoir bactéricide du sang de chien. Ebenda, t. 10, 3 juillet 1894, p. 7.
— et J. Leclef, Sur le mécanisme de l'immunité chez le lapin vacciné contre le streptocoque pyogène. Ebenda, t. 11, 1895—1896, p. 177.
— et H. Van De Velde, Sur la production d'une antileucocidine chez les lapins vaccinés contre le staphylocoque pyogène. Ebenda, t. 11, 1895, p. 359.
Deutsch, Ladislas, Contribution à l'étude de l'origine des anticorps typhiques. A. P., t. 13, septembre 1899, n° 9, p. 689.
— Zur Frage der Agglutininbildung. C. f. B. 1900, Bd. 28, S. 45.
Dietrich, A., Beruht die bakterienvernichtende Wirkung bakterieller Stoffwechselprodukte nach den von Emmerich und Loew aufgeführten Beweisen auf proteolytischen Enzymen (Nukleasen)? Arbeiten aus dem patholog. Institut zu Tübingen, 1901, Bd. 3. Zit. nach Tavernari, l. c. S. 787.
— Sind alle Einwände gegen die Natur und Wirkungsweise der sogenannten Nukleasen widerlegt? Erwiderung an Emmerich und Loew. C. f. B. 1902, Bd. 31, S. 165.
*Dieudonné, A., Beiträge zum biologischen Nachweis von Menschenblut. M. m. W. 1901, Nr. 14, S. 533.
Dönitz, W., Ueber das Antitoxin des Tetanus. D. m. W. 1897, Nr. 27, S. 428.
— Ueber die Grenzen der Wirksamkeit des Diphtherie-Heilserums. Archives internationales de pharmacodynamie 1899, vol. 5, p. 425.
Doerr, R. u. J. Moldovan, Analyse des Präzipitationsphänomens mit Hilfe der anaphylaktischen Reaktion. Z. f. Imm. 1910, Bd. 5, S. 125.
— u. — Beiträge zur Lehre von der Anaphylaxie. Z. f. Imm. 1910, Bd. 5, S. 161.
— u. — Die Wirkung des ultravioletten Lichtes auf das Eiweissantigen und seine Antikörper. W. k. W. 1911, Nr. 16, S. 555.
— u. R. Pick, Ueber den Mechanismus der primären Toxizität der Antisera und die Eigenschaften ihrer Antigene. Biochem. Zeitschr. 1913, Bd. 50, S. 129.
— u. — Die primäre Toxität der Antisera. II. Mitteilung. Z. f. Imm. 1913, Bd. 19, S. 251.
— u. — Eiweissantigene ohne Artspezifität im normalen Harne des Menschen und verschiedener Tiere. Z. f. Imm. 1914, Bd. 21, S. 463.
— u. V. K. Russ, Der anaphylaktische Immunkörper und seine Beziehungen zum Eiweissantigen. Z. f. Imm. 1909, Bd. 3, S. 181.
— u. — Studien über Anaphylaxie. Z. f. Imm. 1909, Bd. 3, S. 706.
Dold, H. u. K. Aoki, Ueber sogenanntes Desanaphylatoxieren von Bakterien. Z. f. Imm. 1913, Bd. 18, S. 207.

Dold, H. u. K. Aoki, Beiträge zur Anaphylaxie. Z. f. Hg. 1913, Bd. 75, S. 29.
— u. Max Bürger, Ueber die Wirkung des sogenannten Anaphylatoxins, sowie arteigenen und -fremden Serums auf den isolierten Darm. Z. f. Hg. 1914, Bd. 78, S. 168.
— u. A. Hanau, Ueber die Beziehung des Anaphylatoxins zu den Endotoxinen. Z. f. Imm. 1913, Bd. 19, S. 31.
— u. E. Ungermann, Beiträge zum Mechanismus der Toxinwirkung. Z. f. Imm. 1911, Bd. 11, S. 86.
Donath, Julius u. Karl Landsteiner, Ueber antilytische Sera. W. k. W. 1901, Nr. 30, S. 713.
— u. — Ueber antilytische Sera und die Entstehung der Lysine. Z. f. Hg. 1903, Bd. 42, S. 552.
Dopter, Ch., Sensibilisatrice spécifique dysentérique dans le sérum des animaux vaccinés et des malades. A. P., t. 19, décembre 1905, nº 12, p. 753.
— Vaccination préventive contre la dysenterie bacillaire (ses bases expérimentales). A. P., t. 23, septembre 1909, nº 9, p. 677.
Dreyer, Georges u. Theovald Madsen, Ueber Immunisierung mit den Toxonen des Diphtheriegiftes. Z. f. Hg. 1901, Bd. 37, S. 250.
Dubois, Albert, Sur la dissociation des propriétés agglutinantes et sensibilisatrice des sérums spécifiques. A. P., t. 16, 25. sept. 1902, nº 9, p. 690.
Dunbar, W. P., Ueber das serologische Verhalten der Geschlechtszellen. Z. f. Imm. 1910, Bd. 4, S. 740.
— Ueber das serologische Verhalten der Geschlechtszellen. II. Mitteilung. Z. f. Imm. 1910, Bd. 7, S. 454.
v. Dungern, Emil, Freiherr, Ist die Virulenz der Cholerabacillen abhängig von ihrer Giftigkeit? Z. f. Hg. 1895, Bd. 20, S. 147.
— Globulicide Wirkungen des thierischen Organismus. M. m. W. 1899, Nr. 13, S. 405, Nr. 14, S. 449.
— Spezifisches Immunserum gegen Epithel. M. m. W. 1899, Nr. 38, S. 1228.
— Beiträge zur Immunitätslehre. M. m. W. 1900, Nr. 20, S. 677, Nr. 28, S. 962.
— Bindungsverhältnisse bei der Präzipitinreaktion. C. f. B. 1903, Bd. 34, S. 355.
— Die Antikörper. Resultate früherer Forschungen und neue Versuche. Jena 1903.
— u. Coca, Ueber Hämolyse durch Schlangengift. M. m. W. 1907, Nr. 47, S. 2317.
— u. — Ueber Hasensarkome, die in Kaninchen wachsen und über das Wesen der Geschwulstimmunität. Z. f. Imm. 1909, Bd. 2, S. 391.
— u. L. Hirschfeld, Ueber gruppenspezifische Strukturen des Blutes. Z. f. Imm. 1910, Bd. 8, S. 526.
— u. — Ueber Nachweis und Vererbung biologischer Strukturen. Z. f. Imm. 1910, Bd. 4, S. 531.
Dzierzgowski, S., De l'antitoxine contenue dans le sang et les organes des chevaux immunisés contre la diphthérie. Arch. des sc. biol., t. 5, nº 2/3, St-Pétersbourg 1897, p. 123—154. Zit. nach Eisenberg 1903, l. c. S. 270.

Ehrlich, P., Das Sauerstoffbedürfnis des Organismus. Eine farbenanalytische Studie. Berlin 1885.

Ehrlich, P., Ueber die Methylenblaureaktion der lebenden Nervensubstanz. D. m. W. 1886, Nr. 4, S. 49.
— Experimentelle Untersuchungen über Immunität. I. Ueber Ricin. D. m. W. 1891, Nr. 32, S. 976.
— Experimentelle Untersuchungen über Immunität. II. Ueber Abrin. D. m. W. 1891, Nr. 44, S. 1218.
— Ueber Immunität durch Vererbung und Säugung. Z. f. Hg. 1892, Bd. 12, S. 183.
— Zur Kenntnis der Antitoxinwirkung. Fortschritte der Medizin. 1897, Bd. 15, S. 41.
— Schutzimpfung, künstliche Infektionskrankheiten, Entwickelungshemmung und Vernichtung der Bakterien etc. Abdruck aus dem klinischen Jahrbuch, Bd. 6. Zit. nach C. f. B. 1897, Bd. 22, S. 357.
— Ueber die Konstitution des Diphtheriegiftes. D. m. W. 1898, Nr. 38, S. 597.
— Die Schutzstoffe des Blutes. D. m. W. 1901, Nr. 50, S. 865, Nr. 51, S. 888, Nr. 52, S. 913.
— Toxin und Antitoxin. M. m. W. 1903, Nr. 33, S. 1428, Nr. 34, S. 1465.
— Gesammelte Arbeiten zur Immunitätsforschung. Berlin 1904.
— u. H. T. Marshall, Ueber die komplementophilen Gruppen der Ambozeptoren. B. k. W. 1902, Nr. 25, S. 585.
— u. J. Morgenroth, Zur Theorie der Lysinwirkung. B. k. W. 1899, Nr. 1, S. 6.
— u. — Ueber Hämolysine. 2. bis 6. Mitteilung. B. k. W. 1899, Nr. 22, S. 481; 1900, Nr. 21, S. 453, Nr. 31, S. 681; 1901, Nr. 10, S. 251, Nr. 21, S. 569 u. Nr. 22, S. 598.
— u. H. Sachs, Ueber den Mechanismus der Ambozeptorenwirkung. B. k. W. 1902, Nr. 21, S. 492.
— u. — Ueber die Vielheit der Komplemente des Serums. B. k. W. 1902, Nr. 14, S. 297, Nr. 15, S. 335.
— u. — Kritiker der Seitenkettentheorie im Lichte ihrer experimentellen und literarischen Forschung. M. m. W. 1909, Nr. 49, S. 2529, Nr. 50, S. 2586.
— u. — Ist die Ehrlich'sche Seitenkettentheorie mit den tatsächlichen Verhältnissen vereinbar? M. m. W. 1910, Nr. 24, S. 1287.
— u. A. Wassermann, Ueber die Gewinnung der Diphtherieantitoxine aus Blutserum und Milch immunisierter Tiere. Z. f. Hg. 1894, Bd. 18, S. 239.
Eijkman, C., Ueber thermolabile Stoffwechselprodukte als Ursache der natürlichen Wachstumshemmung der Mikroorganismen. C. f. B. 1904, Bd. 37, S. 436.
Eisenberg, Philipp, Ueber Isoagglutinine in menschlichen Seris. W. k. W. 1901, Nr. 42, S. 1020.
— Untersuchungen über spezifische Präzipitationsvorgänge. C. f. B. 1902, Bd. 31, S. 773.
— Ueber die Bindungsverhältnisse zwischen Toxin und Antitoxin. C. f. B. 1903, Bd. 34, S. 259.
— Ueber die Verwandtschaft der verschiedenen Dysenteriestämme. W. k. W. 1904, Nr. 43, S. 1142.
— Weitere Untersuchungen über den Mechanismus der Agglutination und Präzipitation. C. f. B. 1906, Bd. 41, S. 96, 240, 358, 459, 539, 651, 752 u. 823.

Eisenberg, Philipp, Kritische Bemerkungen zu den « Agglutinations- und Komplementablenkungsversuchen mit Thyphusimmunsera » von J. J. van Loghem. C. f. B. 1908, Bd. 46, S. 371.

— u. Roman Nitsch, Ueber die Wassermann'sche Probe mit künstlichem Antigen. Z. f. Imm. 1909, Bd. 3, S. 376.

— u. Richard Volk, Untersuchungen über die Agglutination. W. k. W. 1901, Nr. 50, S. 1221.

— u. — Untersuchungen über die Agglutination. Z. f. Hg. 1902, Bd. 40, S. 155.

v. Eisler, M., Ueber den Zusammenhang der Wertigkeit und Avidität bei Bakterienagglutininen. Z. f. Imm. 1908, Bd. 1, S. 297.

— u. E. Löwenstein, Ueber Formalinwirkung auf Tetanustoxin und andere Bakterientoxine. C. f. B. 1912, Bd. 61, S. 271.

— u. — Immunisierung mit Tetanustoxin-Antitoxingemischen. C. f. B. 1915, Bd. 75, S. 348.

— u. O. Porges, Ueber die Differenzierung der Kapselbakterien mit Hilfe agglutinierender und präzipitierender Immunsera. C. f. B. 1906, Bd. 42, S. 660.

— u. L. v. Portheim, Ueber ein Hämagglutinin im Serum von Datura. Z. f. Imm. 1908, Bd. 1, S. 151.

— u. J. Tsuru, Ueber Beeinflussung der Agglutinierbarkeit roter Blutkörperchen durch verschiedene hämolytische Gifte. Z. f. Imm. 1910, Bd. 6, S. 305.

— u. — Ueber Bindungsverhältnisse der Agglutinine. Z. f. Imm. 1910, Bd. 6, S. 327.

— u. — Ueber den Zusammenhang zwischen Präzipitinogen und Antikörper. Z. f. Imm. 1910, Bd. 6, S. 608.

— u. — Ueber Bindungsverhältnisss der Agglutinine. Ebenda, S. 327.

Emmerich, Rudolf u. Oscar Löw, Bakteriolytische Enzyme als Ursache der erworbenen Immunität und die Heilung von Infektionskrankheiten durch dieselben. Z. f. Hg. 1899, Bd. 31, S. 1.

— u. — Die künstliche Darstellung der immunisierenden Substanzen (Nucleasen-Immunproteïdine) und ihre Verwendung zur Therapie der Infektionskrankheiten und zur Schutzimpfung an Stelle des Heilserums. Z. f. Hg. 1901, Bd. 36, S. 9.

—, — u. A. Korschun, Die bakteriolytische Wirkung der Nucleasen und Nucleasen-Immunproteïde als Ursache der natürlichen und künstlichen Immunität. C. f. B. 1902, Bd. 31, S. 1.

—, J. Tsuboi u. Steinmetz, Ist die bakterientötende Eigenschaft des Blutserums eine Lebensäusserung oder ein rein chemischer Vorgang? C. f. B. 1892, Bd. 12, S. 364, 417 u. 449.

Esch, Alois, Bakterizide Wirkungen der Leukozyten. Z. f. Hg. 1914, Bd. 77, S. 389.

*Exner, S., Diskussion über den Vortrag von Gruber: « Theoretisches über die Antikörper im Blute ». W. k. W. 1901, Nr. 49, S. 1214.

Fellmer, Tony, Differenzierung verschiedener Pilzeiweisse mit Hilfe von Immunitätsreaktionen und Tierversuchen. Z. f. Imm. 1914, Bd. 22, S. 1.

Ferrata, Adolfo, Die Unwirksamkeit der komplexen Hämolysine in salzfreien Lösungen und ihre Ursache. B. k. W. Nr. 1907, Nr. 13, S. 366.
Finzi, Guido, Ueber die Spezifität und über den diagnostischen Wert der « Thermopräzipitinreaktion » von Ascoli bei der Erkennung des hämatischen Karbunkels und des Rotlaufs. C. f. B. 1913, Bd. 68, S. 556.
Fischer, Alfred, Die Empfindlichkeit der Bakterienzelle und das bakterizide Serum. Z. f. Hg. 1900, Bd. 35, S. 1.
Fischoeder, F., Die Feststellung des Milzbrandes nach dem Verfahren von Ascoli und Schütz-Pfeiler. Zeitschr. f. Infekt. der Haustiere 1913, Bd. 13, S. 315.
Fleischmann, Paul, Ueber die präzipitinogene Eigenschaft trypsinverdauten Rinderserums. Zeitschr. f. klin. Medizin 1906, Bd. 59, S. 515.
— u. Leonor Michaelis, Die Formulierung der Präzipitinreaktion nach Hamburger und Arrhenius. Biochem. Zeitschr. 1907, Bd. 3, S. 425.
Flemming, A., Die Serodiagnose des Milzbrandes vermittels der Ascolischen Thermopräzipitationsmethode. Deutsche tierärztl. Wochenschr. 1912, Nr. 6 u. 7.
Floris, Giovanni, Die Thermopräzipitinreaktion Ascolis bei der Milzbranddiagnose. Deutsche tierärztl. Wochenschr. 20. Jahrgang, Nr. 14.
*Foà, P., Ueber die Krebsparasiten. C. f. B. 1892, Bd. 12, S. 185.
v. Fodor, Josef, Neuere Versuche mit Injection von Bakterien in die Venen. D. m. W. 1886, Nr. 36, S. 617.
— Bakterien im Blute lebender Tiere. Arch. f. Hg. 1886, Bd. 4, S. 129.
— Die Fähigkeit des Blutes Bakterien zu vernichten. D. m. W. 1887, Nr. 34, S. 745.
*Fokker, A. P., zur Alexinfrage. C. f. B. 1902, Bd. 31, S. 524.
Ford, W. W., Beitrag zur Lehre von den Hämagglutininen. Z. f. Hg. 1902, Bd. 40, S. 363.
Fornet, W., Die Präzipitatreaktion, Ein Beitrag zur Frühdiagnose bei Typhus und anderen Infektionskrankheiten. M. m. W. 1906, Nr. 38, S. 1862.
— Ueber den Nachweis des Bakterienpräzipitinogens im Organismus. C. f. B. 1907, Bd. 43, S. 843.
— Ueber Fortschritte in der Schutzimpfung gegen Typhus und Cholera. D. m. W. 1914, Nr. 35, S. 1690.
— u. M. Müller, Praktische und theoretische Präzipitinuntersuchungen. Z. f. Hg. 1910, Bd. 66, S. 215.
— u. J. Schereschewsky, Serodiagnose bei Lues, Tabes und Paralyse durch spezifische Niederschläge. M. m. W. 1907, Nr. 30, S. 1471.
—, J. Schereschewsky, Eisenzimmer und Rosenfeld, spezifische Niederschläge bei Lues, Tabes und Paralyse. D. m. W. 1907, Nr. 41, S. 1679.
*Forssner, G., Ueber die Möglichkeit, isolierte Eiweisskörper bezw. eiweisshaltige Flüssigkeiten, welche aus einem und demselben Organismus stammen, durch die Präzipitinreaktion zu differenzieren. M. m. W. 1905, Nr. 19, S. 892.

Forssman, J., Sind das Antigen und die ambozeptorfixierende Substanz der Blutkörperchen identisch oder verschieden? Biochem. Zeitschr. 1908, Bd. 9, S. 330.

— Das Bindungsvermögen der Stromata. Biochem. Zeitschr. 1909, Bd. 15, S. 19.

— Die Herstellung hochwertiger spezifischer Schafhämolysine ohne Verwendung von Schafblut. Biochem. Zeitschr. 1911, Bd. 37, S. 78.

*Forster, J. u. Heinrich Kayser, Ueber das Vorkommen von Typhusbazillen in der Galle von Typhuskranken und «Typhusbazillenträgern». M. m. W. 1905, Nr. 31, S. 1473.

Franceschelli, Donato, Beitrag zum Studium der Präzipitine. Arch. f. Hg. 1909, Bd. 69, S. 207.

— Die Wirkung der Autolyse auf das Leberpräzipitinogen. Arch. f. Hg. 1909, Bd. 70, S. 163.

— Beitrag zum Studium der Präzipitine. Arch. f. Hg. 1909, Bd. 69, S. 207.

Freund, Ernst, Ueber die Aufgaben der medizinischen Chemie in der Geschwulstforschung. W. k. W. 1912, Nr. 27, S. 1035.

— u. Gisa Kaminer, Ueber die Beziehungen zwischen Tumorzellen und Blutserum. Biochem. Zeitschr. 1910, Bd. 26, S. 312.

— u. — Zur Chemie der Prädilektionsstellen für Karzinom. W. k. W. 1912, Nr. 43, S. 1698.

— Hermann, Das biologische Verhalten jodierter Eiweisskörper. Biochem. Zeitschr. 1909, Bd. 20, S. 503.

— Diskussion, offizielles Protokoll der k. k. Gesellschaft der Aerzte in Wien. W. k. W. 1912, Nr. 20, S. 776.

Freyer, M., Ueber den heutigen Stand der Variola-Vaccine-Frage. Z. f. Hg. 1896, Bd. 23, S. 322.

— Das Immunserum der Kuhpockenlymphe (Eine orientierende Experimentalstudie). C. f. B. 1904, Bd. 36, S. 272.

Friedberger, E., Ueber die Bedeutung anorganischer Salze und einiger organischer krystalloider Substanzen für die Agglutination der Bakterien. C. f. B. 1901, Bd. 30, S. 336, do. 1902, Bd. 31, S. 109.

— Zur forensischen Eiweissdifferenzierung auf Grund der hämolytischen Methode mittels Komplementablenkung, nebst Bemerkungen über die Bedeutung des Präzipitates für dies Phänomen. D. m. W. 1906, Nr. 15, S. 578.

— Ueber das Verhalten der Präzipitate gegenüber der Fäulnis. C. f. B. 1907, Bd. 43, S. 508.

— Zur Geschichte der Typhusschutzimpfung des Menschen. C. f. B. 1907, Bd. 44, S. 560.

— Kritik der Theorien über die Anaphylaxie. III. Erwiderung auf die Arbeit von Kraus u. Novotný: «Zur Theorie Friedbergers über Anaphylaxie». Z. f. Imm. 1909, Bd. 2, S. 208.

— Weitere Mitteilungen über Anaphylaxie. Z. f. Imm. 1909, Bd. 3, S. 692.

— Weitere Untersuchungen über die Eiweissanaphylaxie. Z. f. Imm. 1910, Bd. 4, S. 636.

Friedberger, E., Kritik des gegenwärtigen Standes der Anschauungen über Anaphylaxie und Anaphylatoxinvergiftung. Z. f. Imm. 1913, Bd. 18, S.227.
— Weitere Versuche über den Mechanismus der schützenden Wirkung des Kochsalzes bei der Anaphylaxie. Ebenda, S. 280.
— u. Dorner, Ueber die Hämolysinbildung durch Injektion kleinster Mengen von Blutkörperchen und über den Einfluss des Aderlasses auf die Intensität der Bildung hämolytischer Ambozeptoren beim Kaninchen. C. f. B. 1905, Bd. 33, S. 544.
— u. O. Hartoch, Ueber das Verhalten des Komplements bei der aktiven und passiven Anaphylaxie. Z. f. Imm. 1909, Bd. 3, S. 581.
— u. E. Jerusalem, Ueber Anaphylaxie. IX. Mitteilung: Das Verhalten des Anaphylatoxins gegenüber einigen physikalischen und chemischen Einflüssen. Z. f. Imm. 1910, Bd. 7, S. 748.
— u. T. Kumagai, Die Einwirkung von Anaphylatoxin auf den isolierten Darm, nehst einigen Versuchen über die Einwirkung des homologen Antigens auf den isolierten Uterus präparierter Meerschweinchen. Z. f. Imm. 1914, Bd. 22, S. 269.
— u. Carlo Moreschi, Vergleichende Untersuchungen über die aktive Immunisierung von Kaninchen gegen Cholera und Typhus. C. f. B. 1905, Bd. 39, S. 453.
— u. — Ueber Rassendifferenzen von Typhusstämmen. B. k. W. 1905, Nr. 45, S. 1409.
— u. — Ueber Hämolyse beschleunigende Immunsubstanzen. C. f. B. 1908, Bd. 45, S. 346.
— u. E. Nathan, Die Anaphylatoxinbildungen aus Eiweiss im Reagenzglas durch normale Sera. Z. f. Imm. 1911, Bd. 9, S. 567.
— u. E. Pinczower, Ueber die Thermoresistenz der an die Antigene gebundenen Antikörper. C. f. B. 1908, Bd. 45, S. 352.
— u. Friedrich Schiff, Ueber heterogenetische Antikörper. B. k. W. 1913, Nr. 34, S. 1557.
— u. — Weitere Mitteilungen über heterogenetische Antikörper. Ebenda, Nr. 50, S. 2328.
— u. Z. Szymanowsky, Einfluss der Leukozyten auf die Anaphylatoxinbildung in vitro. Z. f. Imm. 1911, Bd. 11, S. 485.
—, —, T. Kumagai, Odaira u. A. Lurà, Die Spezifizität der Antianaphylaxie und ihre Beziehungen zur Resistenz bei einigen der Anaphylaxie ähnlichen Vergiftungen. Z. f. Imm. 1912, Bd. 14, S. 371.
— u. J. Yamamoto, Ueber den Einfluss von Desinfektionsmitteln auf invisible Virusarten. Z. f. Hg. 1913, Bd. 76, S. 97.
Friedemann, Ulrich, Ueber die Fällungen von Eiweiss durch andere Kolloide und ihre Beziehungen zu den Immunkörperreaktionen. Arch. f. Hg. 1906, Bd. 55, S. 361.
— Weitere Untersuchungen über den Mechanismus der Anaphylaxie. Z. f. Imm. 1909, Bd. 2, S. 591.
— u. Hans Friedenthal, Ueber Immunitätsreaktion und Gerinnungsvorgänge. Beziehungen der Kernstoffe zu den Immunkörpern. Zeitschr. f. experim. Pathologie und Therapie 1906, Bd. 3, S. 73.

Friedemann, Ulrich u. S. Isaac, Ueber Eiweissimmunität und Eiweisstoffwechsel. 1. u. 2. Mitteilung. Ebenda 1905, Bd. 1, S. 513; 1906, Bd. 3, S. 209.

Fröhlich, Arthur, Ueber lokale gewebliche Anaphylaxie. Z. f. Imm. 1913, Bd. 20, S. 476.

Frouin, Albert, Filtration de l'hémolysine du sérum d'anguille au travers des membranes de colloidion. Soc. Biol., séance du 24 octobre 1908, p. 355.

— Séparation de la sensibilisatrice et de l'agglutinine des sérums hémolytique préparés par saturations avec NaCl et filtration sur membran de colloidion. Soc. Biol., séance du 14 novembre 1908, p. 444.

— Extraction de l'antitoxine du sérum antitétanique coagulé. Soc. Biol., séance du 12 décembre 1908, p. 592.

*Fuhrmann, Franz, Ueber Präzipitine und Lysine. Hofmeisters Beitr. 1903, Bd. 3, S. 417.

Fujinami, A. u. K. Inamoto, Ueber Geschwülste bei japanischen Haushühnern, insbesondere über einen transplantablen Tumor. Zeitschr. f. Krebsforschung 1914, Bd. 14, S. 94.

— u. — Ueber transplantable Hühnergeschwülste. Verhandlungen des japanischen Pathologenkongresses, März 1914.

Fukuhara, Y., Ueber Beziehungen der Bakterienpräzipitine zu den Agglutinen. Z. f. Imm. 1909, Bd. 2, S. 305.

— u. J. Ando, Ueber die Bakteriengifte, insbesondere Bakterienleibsgifte. Z. f. Imm. 1913, Bd. 18, S. 350 und Bd. 19, S. 207.

— u. — Beiträge zur Frage der heterogenetischen Antikörper. Z. f. Imm. 1914, Bd. 22, S. 631.

Funk, M., Der Vaccine- und Variolaerreger. C. f. B. 1901, Bd. 29, S. 921.

Gaehtgens, Walter, Ueber die Typhusantigene und ihre Antikörper. C. f. B. 1909, Bd. 48, S. 223.

— Ueber die Beziehungen der Bakterienpräzipitine zu den Agglutinen. Z. f. Imm. 1910, Bd. 4, S. 560.

Garnier, Marcel, Recherches sur la destruction des microbes (vibrion cholérique et bacille typhique) dans la cavité péritonéale des cobayes immunisés. A. P., t. 11, octobre 1897, nº 9, p. 767.

De Gasperi, Federico, Ueber die Bedeutung der Thermopräzipitinreaktion nach Ascoli für die Diagnose des Milzbrandes. C. f. B. 1912, Bd. 61, S. 184.

Gay, P. Frederik, Observation on the single nature of haemolytic immune bodies, and on the existence of so-called „complementoids". C. f. B. 1905, Bd. 39, S. 172.

— La déviation de l'alexine dans l'hémolyse. A. P., t. 19, octobre 1905, nº 10, p. 593.

— The fixation of alexines by specific serum precipitates. C. f. B. 1905, Bd. 39, S. 603.

— and Adler, On the chemical separation of the sensiting fraction (anaphylactin) from horseserum. Journ. of med. res., June 1908. Zit. nach Pick u. Yamanouchi. Z. f. Imm. 1909, Bd. 1, S. 687.

Gengou, Octave, Étude sur les rapports entre les agglutinines et les lysines dans le charbon. A. P., t. 13, août 1899, nº 8, p. 642.

— Contribution a l'étude de l'origine de l'alexine des sérums normaux. A. P., t. 15, février 1901, nº 2, p. 68.

— Contribution à l'étude de l'origine de l'alexine des sérums normaux. Deuxième partie. L'alexine des sérums normaux est-elle un produit de sécretion des globules blancs? A. P., t. 15, avril 1901, nº 4, p. 232.

— Sur les sensibilisatrices des sérums actifs contre les substances albuminoides. A. P., t. 16, 25 octobre 1902, nº 9, p. 734.

— Zur Kenntnis der antituberkulösen Sensibilisatoren. B. k. W. 1906, Nr. 48, S. 1531.

— Note sur les relations de l'alexine avec les microbes sensibilisés. Z. f. Imm. 1911, Bd. 11, S. 143.

Giglioli, Italo, Bemerkungen zu der neuesten Mitteilung Noguchis: Ueber künstliche Züchtung des Lyssavirus. C. f. B. 1914, Bd. 73, S. 350.

*Gohlke, Kurt, Die Brauchbarkeit der Serum-Diagnostik für den Nachweis zweifelhafter Verwandtschaftsverhältnisse im Pflanzenreiche. Stuttgart und Berlin 1913.

Gorini, D. C., Ueber die bei den Hornhaut-Vaccineherden vorkommenden Zelleinschlüsse. C. f. B. 1901, Bd. 29, S. 589, do. 1902, Bd. 32, S. 111 und 213.

Gothe, F., Untersuchung und Beurteilung der Eiteigwaren mittels spezifischer Sera. Zeitschr. f. Untersuchung der Nahrungs- und Genussmittel, sowie Gebrauchsgegenstände 1915, Bd. 30, S. 389.

Gotschlich, E. u. J. Weigang, Ueber die Beziehungen zwischen Virulenz und Individuenzahl einer Cholerakultur. Z. f. Hg. 1895, Bd. 20, S. 376.

Gräf, Ueber die Wirkungsweise des Rotlaufimmunserums. Z. f. Hg. 1913, Bd. 75, S. 367.

*Graetz, Fr., Experimentelle Untersuchungen zur Serodiagnostik der Echinokokkeninfektion. C. f. B. 1910, Bd. 56, S. 234.

* — Experimentelle Studien zur Theorie und Praxis der Eiweissdifferenzierung. Z. f. Imm. 1912, Bd. 13, S. 329.

v. Graff, Erwin u. V. Menschikoff, Experimentelle Beiträge zum Mechanismus der Antitoxinwirkung. C. f. B. 1912, Bd. 61, S. 226.

Granucci, Luca, Die Ascolische Präzipitinreaktion bei Milzbrand. Zeitschr. f. Infektionskrankheiten, parasitäre Krankheiten u. Hygiene der Haustiere 1911, Bd. 10, S. 454.

Grawitz, Paul, Die Theorie der Schutzimpfung. Virchows Archiv 1881, Bd. 84, S. 87.

Grosz, Siegfried u. Richard Volk, Serodiagnostische Untersuchungen bei Syphilis. W. k. W. 1908, Nr. 18, S. 647 und Nr. 44, S. 1522.

Gruber, Max, Theorie der aktiven Immunität gegen Cholera, Typhus und verwandte Krankheisprozesse. M. m. W. 1896, Nr. 9, S. 206.

— Ueber aktive und passive Immunität gegen Cholera und Typhus, sowie über die bakteriologische Diagnose der Cholera und Typhus. W. k. W. 1896, Nr. 11, S. 183 u. Nr. 12, S. 204.

Gruber, Max, Prioritätsanspruch bezüglich der Wirkungsweise der Immunsera gegen Cholera und Typhus und ihrer diagnostischen Verwertung. D. m. W. 1896, Nr. 15, S. 234.

— Prioritätsanspruch. W. k. W. 1896, Nr. 14, S. 244.

— Beitrag zur Serumdiagnostik des Typhusabdominalis. M. m. W. 1897, Nr. 17, S. 435 und Nr. 18, S. 477.

— Zur Theorie der Agglutination. M. m. W. 1899, Nr. 41, S. 1329.

— Zur Theorie der Antikörper. I. Ueber die Antitoxin-Immunität. M. m. W. 1901, Nr. 46, S. 1827 und Nr. 47, S. 1880.

— do. II. Ueber Bakteriolyse und Hämolyse. M. m. W. 1901, Nr. 48, S. 1924 und Nr. 49, S. 1965.

— Zur Theorie der Antikörper. Offizielles Protokoll der k. k. Gesellschaft der Aerzte in Wien. Sitzung vom 25. Oktober 1901. W. k. W. 1901, Nr. 44, S. 1093.

— Diskussion. Sitzung vom 6. Dez. 1901. W. k. W. 1901, Nr. 50, S. 1244.

— do., Sitzung vom 13. Dezember 1901. Ebenda, Nr. 51, S. 1276.

— Wirkungsweise und Ursprung der aktiven Stoffe in den präventiven und antitoxischen Seris. W. k. W. 1903, Nr. 40, S. 1097.

— u. Herbert E. Durham, Eine neue Methode zur raschen Erkennung des Choleravibrio und des Typhusbazillus. M. m. W. 1896, Nr. 13, S. 285.

— u. Kenzo Futaki, Weitere Mitteilungen über die Resistenz gegen Milzbrand. D. m. W. 1907, Nr. 39, S. 1588.

— u. — Ueber die Resistenz gegen Milzbrand und über die Herkunft der milzbrandfeindlichen Stoffe. M. m. W. 1907, Nr. 6, S. 249.

— u. Emil Wiener, Cholera-Studien. Arch. f. Hg. 1892, Bd. 15, S. 241.

*Guyot, G., Ueber die bakterielle Hämagglutination. C. f. B. 1908, Bd. 47, S. 640.

Haaland, Les tumeurs de la souris. A. P., t. 19, mars 1905, n° 3, p. 165.

Haendel, Beitrag zur Frage der Komplementablenkung. D. m. W. 1907, Nr. 49, S. 2030.

— Ueber Komplementbindung durch hämolytische Ambozeptoren bei 0°. Arbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamte 1908, Bd. 28, S. 523.

— u. Karl Steffenhagen, Auswertung von Anti-Eiweiss-Seris. Z. f. Imm. 1910, Bd. 7, S. 373.

Hahn, Martin, Ueber die Beziehungen der Leukozyten zur bakteriziden Wirkung des Blutes. Arch. f. Hg. 1895, Bd. 25, S. 105.

— Immunisierungs- und Heilversuche mit den plasmatischen Zellsäften von Bakterien. M. m. W. 1897, Nr. 48, S. 1344.

— u. Richard Trommsdorff, Ueber Agglutinine. M. m. W. 1900, Nr. 13, S. 413.

Halban, J. u. K. Landsteiner, Zur Frage der Präzipitationsvorgänge. C. f. B. 1902, Bd. 32, S. 457.

— u. — Ueber Unterschiede des fötalen und mütterlichen Blutserums und über eine agglutinations- und fällungshemmende Wirkung des Normalserums. M. m. W. 1902, Nr. 12, S. 473.

Halpern, Joseph, Experimentelle Studien über Antikörperbildung gegen Gewebe des eigenen Organismus. Z. f. Imm. 1911, Bd. 11, S. 609.

Hamburger, Franz, Biologisches über die Eiweisskörper der Kuhmilch und über Säuglingsernährung. W. k. W. 1901, Nr. 49, S. 1202.

— Zur Frage der Immunisierung gegen Eiweiss. W. k. W. 1902, Nr. 45, S. 1188.

— Ueber Antitoxin und Eiweiss. M. m. W. 1907, Nr. 6, S. 254.

— u. E. Moro, Ueber die biologisch nachweisbaren Veränderungen des menschlichen Blutes nach der Seruminjektion. W. k. W. 1903, Nr. 15, S. 445.

— u. A. v. Reuss, Die Folgen parenteraler Injektion von verschiedenen genuinen Eiweisskörpern. W. k. W. 1904, Nr. 31, S. 859.

— u. B. Sperk, Biologische Untersuchungen über Eiweissresorption vom Darm aus. W. k. W. 1904, Nr. 23, S. 641.

Hamburger, H. J., Zur Untersuchung der quantitativen Verhältnisse bei der Präzipitinreaktion. Folia haematologica 1905, Nr. 8, S. 539.

Hankin, E. H., Ueber den Ursprung und Vorkommen von Alexinen im Organismus. C. f. B. 1892, Bd. 12, S. 777 u. 809.

*Harrison, F. C., The agglutinating substance. C. f. B. 1901, Bd. 30, S. 115.

Hartoch, O., W. Schürmann u. O. Stiner, Ueber die Einwirkung des ultravioletten Lichtes auf das Diphtherietoxin. C. f. Imm. 1914, Bd. 21, S. 643.

Hausmann, Walther, Zur Kenntnis des Abrins. Hofmeisters Beitr. 1902, Bd. 2, S. 134.

Hayashi, N., zit. nach Fujinami, sowie nach Kiyono, l. c. S. 191.

Hecht, Victor, Die Präzipitindiagnose des Rauschbrands, mit einem Beitrag zur Frage der Thermoresistenz der Präzipitinogene. C. f. B. 1913, Bd. 67, S. 371.

Hecht, Hugo, Wassermann'sche Reaktion und Präzipitation. Z. f. Imm. 1915, Bd. 24, S. 258.

*Hegeler, A., Ueber die Ursache der baktericiden Serumwirkung. Z. f. Hg. 1901, Bd. 37, S. 115.

Hehewerth, F. H., Die mikroskopische Zährungsmethode der Bakterien von Alex. Klein und einige Anwendungen derselben. Arch. f. Hg. 1901, Bd. 39, S. 321.

— Ueber Dysenteriebazillen und ihre Einteilung in Gruppen. C. f. B. 1916, Bd. 78, S. 3.

— Heller, O. u. E. Tomarkin, Ist die Methode der Komplementbindung beim Nachweis spezifischer Stoffe für Hundswut und Vaccine brauchbar? D. m. W. 1907, Nr. 20, S. 795.

*Hertel, E., Ueber physiologische Wirkung von Strahlen verschiedener Wellenlänge (vergleichende physiologische Untersuchungen. II. Mitteilung). Zeitschr. f. allg. Physiologie 1905, V., S. 95. Zit. nach Centralbl. f. Physiologie 1905, Bd. 19, S. 560.

*Heyrovsky, J., Ein Beitrag zur Biologie und Agglutination des Diplococcus pneumoniae. C. f. B. 1905, Bd. 38, S. 704.

Hinterberger, A., Färbungen agglutinierter Typhusbazillen mit Silbernitrat. C. f. B. 1904, Bd. 36, S. 457.

Hintze, A., Untersuchungen über den Nachweis von intravenös eingeführtem artfremdem Eiweiss in der Blutbahn des Kaninchens mittels Präzipitation, Komplementbindung und Anaphylaxie. Z. f. Imm. 1910, Bd. 6, S. 113.

Hobstetter, Zur Milzbrandpräzipitation. Berl. tierärztl. Woch. 1912, Nr. 7, S. 117.

Hoke, Edmund, Ueber Komplementablenkung durch Organzellen. C. f. B. 1903, Bd. 34, S. 692.

— Ueber Bakterienpräzipitation durch normale Sera. W. k. W. 1907, Nr. 12, S. 347.

Horowitz, L., Zur Frage über Cholera-Toxine und -Antitoxine. Z. f. Imm. 1913, Bd. 19, S. 44.

Huber, F. O., Ueber einige Vorgänge bei der Heilung der Pneumonie. B. k. W. 1903, Nr. 16, S. 359.

Ichikawa, S., Ueber die Beeinflussung der Temperatur bei vom Intestinaltractus aus erzeugter Anaphylaxie nebst Versuchen über Antianaphylaxie durch Antigenzufuhr per os. Z. f. Imm. 1914, Bd. 22, S. 517.

— Abortivbehandlung von typhösen Krankheiten. Z. f. Imm. 1914, Bd. 23, S. 32.

Ignatowsky, A., Zur Frage vom Verhalten verschiedener Gewebe des tierischen Organismus gegen das Tetanusgift. C. f. B. 1904, Bd. 35, S. 4 u. 158.

*Immerwahr, Robert, Ueber das Vorkommen von Toxalbuminen im menschlichen und tierischen Organismus. D. m. W. 1891, Nr. 30, S. 916.

Isabolinsky, M. u. B. Patzewitsch, Ueber die Präzipitationsreaktion bei Schweinerotlauf. C. f. B. 1913, Bd. 67, S. 284.

— u. — Zur Frage über den diagnostischen Wert der Präzipitationsreaktion bei der Infektion mit der Typhus-Coli-Gruppe und besonders bei Fleischvergiftungen. C. f. B. 1913, Bd. 70, S. 192.

Ishibashi, Immunitätsversuch des Hühnermyxosarcoma (vom Stamm des Herrn Prof. Fujinami). Gann 1913, Bd. 7, H. 1. Zit. nach Fujinami.

Ishigami, T., Ueber die Kultur des Vaccine- resp. Variolaerregers. C. f. B. 1902, Bd. 31, S. 794.

*Israel, O., Die biogenetische Theorie der Geschwülste und die Aetiologie des Carcinoms. B. k. W. 1905, Nr. 13, S. 350.

Issaeff, B., Contribution à l'étude de l'immunité acquise contre le pneumocoque. A. P., t. 7, mars 1893, n° 3, p. 263.

— Untersuchungen über die künstliche Immunität gegen Cholera. Z. f. Hg. 1894, Bd. 16, S. 287.

— u. Ivanoff, Untersuchungen über die Immunisierung der Meerschweinchen gegen den Vibrio Ivanoff. Z. f. Hg. 1894, Bd. 17, S. 117.

Iwicki, Micheal, Untersuchungen über die Verwertbarkeit der Präzipitation zur Feststellung des Stäbchenrotlaufs der Schweine. C. f. B. 1913, Bd. 71, S. 524.

Jacob, Paul, Ueber den Einfluss arteficiell erzeugter Leukocitose-Veränderungen auf künstlich hervorgerufene Infektionskrankheiten. Zeitschr. f. klin. Medizin 1896, Bd. 30, S. 447.
— Ueber die Schutzkraft der Leukocyten. Ebenda 1897, Bd. 32, S. 466.
Jacoby, Martin, Ueber die chemische Natur des Ricins. Arch. f. experim. Pathologie und Pharmakologie 1901, Bd. 46, S. 28.
— Ueber Ricin-Immunität. Hofmeisters Beitr. 1902, Bd. 1, S. 51.
Jatta, Mauro, Experimentelle Untersuchungen über die Agglutination des Typhusbacillus und der Mikroorganismen der Coligruppe. Z. f. Hg. 1900, Bd. 33, S. 185.
*Jochmann, G., Ueber die Beziehungen des proteolytischen Leukocytenferments zur allgemeinen Immunität. Z. f. Hg. 1908, Bd. 61, S. 71.
Jonesco-Mihaiesti, C. et V. Baroni, Action des rayons ultraviolets sur les propriétés „sensibilisinogène" et „précipitinogène" du sérum de cheval. Soc. Biol., séance du 21 janvier 1911. S. M., 1er février 1911, nº 5, p. 58.
Joos, A., Uber die Bedeutung anorganischer Salze für die Agglutination der Bakterien. C. f. B. 1901, Bd. 30, S. 853.
— Untersuchungen über den Mechanismus der Agglutination. Z. f. Hg. 1901, Bd. 36, S. 422; do. 1902, Bd. 40, S. 203.
— Untersuchungen über die verschiedenen Agglutinine des Typhusserums. C. f. B. 1903, Bd. 33, S. 762.
*Joukowsky, Michel, De l'influence de la toxin tétanique sur le système nerveux central. A. P., t. 14, juillet 1900, nº 7, p. 464.
*Jörgensen, Axel, Schwankungen des Agglutinationsvermögens des Blutes im Verlaufe des Typhus abdominalis. C. f. B. 1905, Bd. 38, S. 475.

Kelling, Georg, Ueber die Blutserumreaktion der Carcinomatösen. B. k. W. 1905, Nr. 29, S. 911, Nr. 31, S. 950.
*Kentzler, Julius, Die Rolle der Salzsäure bei der Magenverdauung. B. k.W. 1907, Nr. 33, S. 1036.
* — Weitere Untersuchungen über die Arteigenschaftsverluste der körperfremden Eiweisstoffe. Ebenda, Nr. 38, S. 1199.
Keyser, F. P., Diagnose des Rotzes am Kadaver mittels Komplementbindung. C. f. B. 1909, Bd. 49, S. 459.
Kikuchi, Yonetaro, Untersuchungen über den Shiga-Kruse'schen Dysenteriebazillus. Arch. f. Hg. 1905, Bd. 52, S. 378.
Kitasato, S., Experimentelle Untersuchungen über das Tetanusgift. Z. f. Hg. 1891, Bd. 10, S. 267.
Kiyono, K., Die vitale Karminspeicherung. Jena 1914.
Klein, Arthur, Beiträge zur Kenntnis der Agglutination roter Blutkörperchen. W. k. W. 1902, Nr. 16, S. 413.
— Zur Frage der Antikörperbildung. Ebenda, Nr. 29, S. 746.
— Zur Kenntnis der Agglutinine und gewisser Präzipitine des Blutes. Ebenda 1903, Nr. 5, S. 117 und Nr. 6, S. 156.
— Ueber Erythropräzipitin und andere Immunprodukte einzelner Bestandteile des Blutes. C. f. B. 1905, Bd. 39, S. 303.

Klemperer, G. u. F. Klemperer, Versuche über Immunisierung und Heilung bei der Pneumokokkeninfektion. B. k. W. 1891, Nr. 34, S. 829 u. Nr. 35, S. 869.

Klimoff, J., Zur Frage der Immunstoffe des Organismus. Z. f. Hg. 1901, Bd. 37, S. 120.

Knorr, A., Die Entstehung des Tetanusantitoxins im Tierkörper und seine Beziehung zum Tetanusgift. Fortschritte der Medizin 1897, Bd. 15, S. 657.

— Das Tetanusgift und seine Beziehungen zum tierischen Organismus. M. m. W. 1898, Nr. 11, S. 321 u. Nr. 12, S. 362.

Kobzarenko, Recherches sur la fixation des toxines par les leucocytes. A. P., t. 29, avril 1915, n° 4, p. 190.

Koch, Josef, Ueber die Bedeutung und Tätigkeit des grossen Netzes bei der peritonealen Infektion. Z. f. Hg. 1911, Bd. 69, S. 417.

*Köhler, Fritz, Zur Kritik des Agglutinationsphänomens. C. f. B. 1901, Bd. 29, S. 683.

*Koenigsfeld, Versuche zur Immunisierung gegen Mäusecarcinom. B. k. W. 1914, Nr. 18, S. 852.

Kossel, H., Zur Kenntnis der Antitoxinwirkung. B. k. W. 1898, Nr. 7, S. 152.

Kowarski, Alb., Ueber den Nachweis von pflanzlichem Eiweiss auf biologischem Wege. D. m. W. 1901, No. 27, S. 442.

Kozewalow, S., Zur Virulenz des fixen Virus der Tollwut. C. f. B. 1914, Bd. 73, S. 68.

Kraus, Rudolf, Ueber spezifische Reaktion in keimfreien Filtraten aus Cholera-, Typhus-, Pestbazillenkulturen, erzeugt durch homologes Serum. W. k. W. 1897, Nr. 32, S. 736.

— Ueber diagnostische Verwendbarkeit der spezifischen Niederschläge. W. k. W. 1901, Nr. 29, S. 693.

— Diskussion über « Theoretisches über die Antikörper im Blute » von M. Gruber. Protokoll der k. k. Gesellschaft der Aerzte in Wien, Sitzung am 22. November 1901. W. k. W. 1901, Nr. 48, S. 1190.

— Zur Theorie der Agglutination. Zeitschr. f. Heilkunde, Abt. für interne Medizin 1902, Bd. 23, S. 369.

— Ueber spezifische Niederschläge (Präzipitine). Handbuch der pathogenen Mikroorganismen. Jena 1904, Bd. 4, I. Teil, S. 592; idem, ibid. 1913, 2. Aufl., II. 4, S. 732.

— Ueber Beziehungen des Antitoxingehaltes antitoxischer Sera zu deren Heilwerte. W. k. W. 1908, Nr. 28, S. 1005.

— Ueber die Beziehungen der sogenannten Endotoxine zu deren Toxinen. W. k. W. 1908, Nr. 26, S. 931.

— Ueber die Giftigkeit der Serumhämolysine und über Kriterien des anaphylaktischen Zustandes. Z. f. Imm. 1909, Bd. 3, S. 133.

— Experimentelle Beiträge zur Frage der Schutzimpfung bei Poliomyelitis acuta. Z. f. Imm. 1911, Bd. 9, S. 117.

— u. Amiradžibi, Ueber den Mechanismus der Antitoxinwirkung bei der Heilung. Z. f. Imm. 1910, Bd. 6, S. 1.

— u. St. Baecher, Ueber Meningokokkenserum. Z. f. Imm. 1909, Bd. 3, S. 9.

Kraus, Rudolf u. Paul Clairmont, Ueber bakteriolytische Wirkungen des Taubenserums. Z. f. Hg. 1900, Bd. 34, S. 39.
— u. R. Doerr, Die experimentelle Grundlage einer antitoxischen Therapie der bazillären Dysenterie. Z. f. Hg. 1906, Bd. 55, S. 1.
— u. — Ueber Bakterienanaphylaxie. W. k. W. 1908, Nr. 28, S. 1008.
— u. Ph. Eisenberg, Ueber Immunisierung mit Immunsubstanzen. C. f. B. 1902, Bd. 31, S. 208.
— u. J. Joachim, Ueber Beziehungen der präzipitinogenen Substanzen zur agglutinogenen der Bakterien. C. f. B. 1904, Bd. 36, S. 662 u. Bd. 37, S. 73.
— et C. Levaditi, Sur l'origine des précipitines. Acad. Sc., séance du mardi 5 avril 1904, p. 865.
— u. B. Lipschütz, Ueber Bakterienhämolysine und Antihämolysine. IV. Mitteilung. Z. f. Hg. 1904, Bd. 46, S. 49.
— u. L. Löw, Ueber Agglutination. W. k. W. 1899, Nr. 5, S. 95.
— u. St. Ludwig, Ueber Bakteriohämolysine und Antihämolysine. W. k. W. 1902, Nr. 15, S. 382.
— u. J. Novotny, Zur Theorie Friedbergers über Anaphylaxie. Z. f. Imm. 1909, Bd. 3, S. 683.
— u. Cl. Freiherr v. Pirquet, Weitere Untersuchungen über spezifische Niederschläge. C. f. B. 1902, Bd. 32, S. 60.
— u. A. Prantschoff, Ueber Identität der Hämotoxine und der Toxine, der Vibrionen sowie deren Antitoxine. C. f. B. 1906, Bd. 41, S. 377 und 480.
— u. E. Přibram, Ueber Beziehungen der Immunkörper zur präzipitinogenen Substanzen des Blutserums (Bakterienagglutinine). C. f. B. 1905, Bd. 39, S. 72.
— u. — Ueber die Beziehungen der Vibrionen El. Tor zu dem Choleravibrio. C. f. B. 1906, Bd. 41, S. 15.
—, Ranzi u. Ehrlich, Studien über Immunität bei malignen Geschwülsten. 3. Mitteilung. Z. f. Imm. 1910, Bd. 6, S. 665.
— et J. Schiffmann, Sur l'origine des anticorps, précipitines et agglutinines. A. P., t. 20, mars 1906, nº 3, p. 225.
— u. W. Seng. Ein Beitrag zur Kenntnis des Mechanismus der Agglutination. W. k. W. 1899, Nr. 1, S. 1.
— u. R. Volk, Zur Frage der Serumanaphylaxie. Z. f. Imm. 1909, Bd. 1, S. 731.
— u. — Weitere Beiträge zur Frage der Serumanaphylaxie. Z. f. Imm. 1909, Bd. 3, S. 299.
Krauss, Fritzi, Ueber die Reaktion zwischen Antikörper und gelöstem Antigen. Biochem. Zeitschr. 1913, Bd. 56, S. 457.
Kregenow, Curt, Ueber die Filtration des Staupencontagiums. C. f. B. 1909, Bd. 50, S. 326.
Krencker, Ernst, Ueber Bakterizidie von Bakterienfiltraten. Inaug.-Diss. Strassburg 1903.
Kretz, R., Ueber die Beziehungen zwischen Toxin und Antitoxin. Zeitschr. f. Heilkunde, Abt. f. interne Medizin 1901, Bd. 22, S. 137.

Kretz, R., Ueber die paradoxe Reaktion. Bericht über die Verhandlungen der deutschen pathologischen Gesellschaft auf der 74. Versammlung deutscher Naturforscher und Aerzte in Karlsbad. Zentralbl. f. allg. Pathologie u. patholog. Anatomie 1902, Bd. 13, Nr. 18, S. 723.

Kritschewsky, J. L., Ueber bakterielle Agglutinine und Präzipitine vegetabilischer Herkunft im Zusammenhange mit der Frage über die Fähigkeit der Pflanzen, Immunkörper zu produzieren. Z. f. Imm. 1914, Bd. 22, S. 381 und Bd. 23, S. 331.

*Krompecher, E., Erythrozytenkerne lösendes Serum. C. f. B. 1900, Bd. 28, S. 588.

Kruse, Walter, Bemerkungen über Infektion, Immunität und Heilung. Ziegler's Beitr. zur pathologischen Anatomie und zur allg. Pathologie 1893, Bd. 12, S. 333.

Kryloff, D., Ueber die Komplementbindungsreaktion bei der Variolois und der Variola vera. C. f. B. 1911, Bd. 60, S. 651.

Kudicke, R. u. H. Sachs, Ueber das biologische Verhalten roher und gekochter Milch. Z. f. Imm. 1913, Bd. 20, S. 316.

Kumagai, T., Zur Frage der Hitzebeständigkeit der gebundenen Antikörper. Z. f. Imm. 1912, Bd. 14, S. 269.

Kyes, Preston, Ueber die Isolierung von Schlangengift-Lecithiden. B. k. W. 1903, Nr. 42, S. 956 u. Nr. 43, S. 982.

— u. Hans Sachs, Zur Kenntnis der Cobragift aktivierenden Substanzen. B. k. W. 1903, Nr. 2, S. 21 u. Nr. 3, S. 57.

Lambotte, U. et T. Stiennon, Alexine et leucocytes. C. f. B. 1906, Bd. 40, S. 224, 393 u. 503.

*Landmann, Finden sich Schutzstoffe in dem Blutserum von Individuen, welche Variola bezw. Vaccine überstanden haben? Z. f. Hg. 1894, Bd. 18, S. 318.

Landsteiner, Karl, Ueber die Folgen der Einverleibung sterilisierter Bakterienkulturen. W. k. W. 1897, Nr. 19, S. 439.

— Zur Kenntnis der spezifisch auf Blutkörperchen wirkenden Sera. C. f. B. 1899, Bd. 25, S. 546.

— Ueber Agglutinationserscheinungen normalen menschlichen Blutes. W. k. W. 1901, Nr. 46, S. 1132.

— Ueber Serumagglutinine. M. m. W. 1902, Nr. 46, S. 1905.

— Zu der Mitteilung über die Bildung bakteriolytischer Immunkörper von Bail und Rotky. Z. f. Imm. 1913, Bd. 18, S. 220.

— u. Albert Botteri, Ueber Verbindungen von Tetanustoxin mit Lipoiden. C. f. B. 1906, Bd. 42, S. 562.

— u. Arturo Calvo, Zur Kenntnis der Reaktionen des normalen Pferdeserums. C. f. B. 1902, Bd. 31, S. 781.

— u. Michael v. Eisler, Ueber Präzipitin-Reaktionen des menschlichen Harnes. Wiener klin. Rundschau 1903, Nr. 1, S. 10.

— u. — Ueber Agglutinin- und Lysinwirkung. C. f. B. 1905, Bd. 39, S. 309.

— u. B. Jablons, Ueber die Bildung von Antikörpern gegen verändertes arteigenes Serumeiweiss. Z. f. Imm. 1914, Bd. 20, S. 618.

Landsteiner, Karl u. N. Jagič, Ueber die Verbindungen und die Entstehung von Immunkörpern. M. m. W. 1903, Nr. 18, S. 764.
— u. — Ueber Reaktionen anorganischer Kolloide und Immunkörperreaktionen. M. m. W. 1904, Nr. 27, S. 1185.
— u. Karl Leiner, Ueber Isolysine und Isoagglutinine im menschlichen Blut. C. f. B. 1905, Bd. 38, S. 548.
— R. Müller u. O. Pötzl, Zur Frage der Komplementbindungsreaktion bei Syphilis. W. k. W. 1907, Nr. 50, S. 1565.
— u. Emil Prašek, Ueber die Beziehung der Antikörper zu der präzipitablen Substanz des Serums. Z. f. Imm. 1911, Bd. 10, S. 68.
— u. — Ueber die bindenden und immunisierenden Substanzen der Blutkörperchen. Z. f. Imm. 1912, Bd. 13, S. 403.
— u. — Ueber die Aufhebung der Artspezifizität von Serumeiweiss. IV. Mitteilung über Antigene. Z. f. Imm. 1913, Bd. 20, S. 211.
— u. Hugo Raubitschek, Ueber die Adsorption von Immunstoffen. Biochem. Zeitschr. 1909, Bd. 15, S. 33.
— u. Mathias Reich, Ueber die Verbindungen der Immunkörper. C. f. B. 1905, Bd. 39, S. 83.
— u. — Ueber Unterschiede zwischen normalen und durch Immunisierung entstandenen Stoffen des Blutserums. Ebenda, S. 712.
— u. — Ueber den Immunisierungsprozess. Z. f. Hg. 1908, Bd. 58, S. 213.
— u. Hans Rock, Untersuchungen über Komplementwirkung. Hämolyse durch Kieselsäure und Komplement. Z. f. Imm. 1912, Bd. 14, S. 14.
— u. Radenko Stanković, Ueber die Bindung von Komplement durch suspendierte und kolloid gelöste Substanzen. C. f. B. 1906, Bd. 42, S. 353.
— u. Adriano Sturli, Ueber die Hämagglutinine normaler Sera. W. k. W. 1902, Nr. 2, S. 38.
— u. St. Welecki, Ueber den Einfluss konzentrierter Lösungen von Salzen und Nichtelektrolyten auf die Agglutination und Agglutininbindung. Z. f. Imm. 1910, Bd. 8, S. 379.
Laschtschenko, P., Ueber Extraktion von Alexin aus Kaninchenleukocyten mit dem Blutserum anderer Tiere. M. m. W. 1899, Nr. 15, S. 475.
Lattes, L., Anaphylatoxine de précipités non spécifiques. Z. f. Imm. 1911, Bd. 12. S. 153.
Lazarus, A., Ueber antitoxische Wirksamkeit des Blutserums Cholera-Geheilter. B. k. W. 1892, Nr. 43, S. 1071 u. Nr. 44, S. 1110.
— u. Th. Weyl, Weitere Beiträge zur Theorie der Immunität. B. k. W. 1892, Nr. 45, S. 1129.
Leblanc, Alphonse, Contribution à l'étude de l'immunité acquise. La Cellule 1901, t. 18, p. 337.
Lebre, Antonio, Die Diagnose des Milzbrandes mittels der Ascoli'schen Reaktion. Z. f. Imm. 1911, Bd. 12, S. 428.
Leclainche, E. et H. Vallée, Note sur les anticorps albumineux. Soc. Biol., séance du 19 janvier 1901, p. 28.
Leers, Otto, Studien über die Spezifität der Serumpräzipitine und der Erythropräzipitine. C. f. B. 1910, Bd. 54, S. 462.

Leschly, W., Die Bedeutung der Wasserstoffkonzentration. Versuche über Komplement. Z. f. Imm. 1916, Bd. 25, S. 203.

Letulle et L. Lagane, A propos de la réaction de précipitation de Vincent; précipitation spontanée après séjour à l'étuve du liquide céphalorachidien de méningite cérébro-spinale à meningocoques. Soc. Biol., séance du 15 mai 1909, t. 61 I, p. 758.

Leuchs, Julius, Ueber die diagnostische Zuverlässigkeit und die Spezifizität der Komplementbindungsmethode bei Typhus und Paratyphus. B. k. W. 1907, Nr. 3, S. 68 u. Nr. 4, S. 107.

— Beiträge zur Kenntnis des Toxins und Antitoxins des Bacillus botulinus. Z. f. Hg. 1910, Bd. 65, S. 55.

Levaditi, C., Sur l'état de la cytase dans le plasme des animaux normaux et des organismes vaccinés contre le vibrion cholérique. A. P., t. 15, novembre 1901, nº 11, p. 894.

— Sur les hémolysines cellulaires. A. P., t. 17, mars 1903, nº 3, p. 187.

— Sur l'origine des anticorps antispirilliques. Soc. Biol., séance du 28 mai 1904, t. 56, p. 880.

— Contribution à l'étude de l'origine des anticorps. Les anticorps contre les spirilles de la septicémie des poules. A. P., t. 18, août 1904, nº 8, p. 511.

— Relations entre les toxines et les antitoxines. Folia hæmatolog. 1905, II. Jahrgang, Nr. 1, S. 1.

Levy, E. u. K. Aoki, Ueber Schutzimpfung gegen Pneumokokken mit besonderer Berücksichtigung der kombiniert aktiv-passiven Immunisierungsmethode vermittelst sensibilisierter Vaccins. Z. f. Imm. 1910, Bd. 7, S. 435.

— u. Bruns, Hayo, Beiträge zur Lehre der Agglutination. B. k. W. 1897, Nr. 23, S. 491.

— u. H. Dold, Weitere Versuche über Immunisierung mit desanaphylaktoxiertem Bakterienmaterial. Z. f. Imm. 1914, Bd. 22, S. 101.

— u. A. Hamm, Ueber kombinierte aktiv-passive Schutzimpfung und Therapie beim Puerperalfieber. M. m. W. 1909, Nr. 34, S. 1728.

v. Liebermann, L., Können Antigene Ambozeptoren binden? Biochem. Zeitschr. 1908, Bd. 11, S. 405.

— u. B. v. Fenyvessy, Isolierung und Reinigung der Immunkörper hämatolytischer Immunsera. C. f. B. 1908, Bd. 47, S. 274.

Liebers, M., Ueber die neueren Anschauungen vom Wesen der Wassermann'schen Reaktion. Arch. f. Hg. 1913, Bd. 80, S. 29.

Liefmann, H., Ueber die Komplementablenkung bei Präzipitationsvorgängen. B. k. W. 1906, Nr. 15, S. 448.

— Ueber den Mechanismus der Seroreaktion der Lues. M. m. W. 1909, Nr. 41, S. 2097.

— u. M. Cohn, Das Verhalten des Komplements zu den ambozeptorbeladenen Blutzellen (bei 0° und 37°). Z. f. Imm. 1911, Bd. 11, S. 166.

Liepmann, W., Ueber ein für menschliche Placenta spezifisches Serum. D. m. W. 1903, Nr. 5, S. 80 u. Nr. 22, S. 383.

Lindemann, W., Sur le mode d'action de certains poisons rénaux. A. P., t. 13, février 1900, nº 2, p. 49.

Linossier, Sur la recherche médico-légale de l'origine du sang à l'aide des sérums précipitants. S. M., 26 mars 1902, nº 13, p. 104.

— et G.-H. Lemoine, Sur les substances précipitantes des albumines (précipitines) contenues dans certains sérums specifiques. Soc. Biol., séance du 25 janvier 1902, t. 54, p. 85.

— et — Sur la précipitation des albumines urinaires par les « précipitines » contenues dans certains sérums spécifiques. Soc. Biol. séance des 25 janvier et 1er février 1902. S. M., février 1902, t. 22, p. 44.

— et — Sur la spécificité des sérums précipitants. Soc. Biol. séance du 8 mars 1902, p. 276.

— et — Sur quelques conditions de l'action des sérums précipitants. Soc. Biol., séance du 15 mars 1902, p. 320.

— et — Sur la spécificité des sérums précipitants. Soc. Biol., séance du 22 mars 1902, p. 369.

— et — Sur les précipitines. Soc. Biol., séance des 8, 15, 22 mars 1902, nº 13, p. 106.

— et — Utilisation des sérums précipitants pour déceler l'existence d'une albuminurie d'origine digestive. Soc. Biol., séance du 12 et 19 avril 1902. S. M., 23 avril 1902, nº 17, p. 143.

Lipstein, A., Die Komplementablenkung bei baktericiden Reagensglasversuchen und ihre Ursache. C. f. B. 1902, Bd. 31, S. 460.

Lode, A., Experimentelle Untersuchungen über Bakterienantagonismus. C. f. B. 1903, Bd. 33, S. 196.

Loeffler, F., Ueber ein neues Verfahren zur Gewinnung von Antikörpern. D. m. W. 1904, Nr. 52, S. 1913.

Loew, O., Ueber Agglutination der Bakterien. C. f. B. 1901, Bd. 29, S. 681.

Loewenstein, Ernst, Ueber aktive Schutzimpfung bei Tetanus durch Toxoide. Z. f. Hg. 1909, Bd. 62, S. 491.

Löwit, M., Ueber Niederschlagsbildung bei der Agglutination. C. f. B. 1903, Bd. 34, S. 156 u. 251.

*London, E. S., Der gegenwärtige Stand der Lehre von der Cytolysinen und die cytolytische Theorie der Immunität. C. f. B. 1902, Bd. 32, S. 48 u. 147.

— Contribution à l'étude des spermolysines. I. Comm. Arch. russ d. Sc. biol. t. 9, nº 1, p. 82. Zit. nach Eisenberg 1903, l. c. S. 263/264.

Macfadyen, Allan, Ueber Agglutination der Hefe. C. f. B. 1900, Bd. 30, S. 368.

— Ueber das Pneumotoxin. C. f. B. 1907, Bd. 43, S. 30.

Madsen, Thorvald, Ueber Tetanolysin. Z. f. Hg. 1899, Bd. 22, S. 214.

— Ueber Heilversuche im Reagensglas. Z. f. Hg. 1899, Bd. 32, S. 239.

— Toxins and antitoxins. Brit. med. Ass., held at Oxford, July 26th, 27th, 28th, and 29th 1904. Brit. med. Journal, sep. 10 1904, vol. II, p. 567.

*Malvoz, E., Recherches sur l'agglutination du bacillus typhosus par des substances chimiques. A. P., t. 11, juillet 1897, nº 6, p. 582.

Manfredi, L. u. P. Viola, Der Einfluss der Lymphdrüsen bei der Erzeugung der Immunität gegen ansteckende Krankheiten. Z. f. Hg. 1899, Bd. 30, S. 64.

Mann, Conrad, Beiträge zur Frage der spezifischen Wirkung der Immunsera. Arch. f. Hg. 1899, Bd. 34, S. 179.

Manauélian, Y., Recherches sur la présence des anticorps dans l'humeur aqueuse des animaux immunisés. (Bacille typhique, Vibrion cholérique). A. P., t. 25, sept. 1911, n° 9, p. 661.

— Recherches sur la prétendue action bactéricide de l'humeur aqueuse à l'égard de la bactéridie charbonneuse. A. P., t. 25, sept. 1911, n° 9, p. 669.

Maragliano, Dario, Der Präzipitationsvorgang der Antikörper und seine Anwendung in der Pathologie. B. k. W. 1904, Nr. 27, S. 724.

— E., La vaccinazione preventiva per immunizzare l'uomo contro la tubercolosi. B. k. W. 1914, Nr. 11, S. 523.

Marenghi, G., Nuove osservazione sull'azione reciproca della tossina e dell'antitossina difterica. Zit. nach Eisenberg 1903, l. c. S. 270.

Marie, A., Sur les «propriétés antitétaniques» des centres nerveux de l'animal sain. A. P., t. 12, février 1898, n° 2, p. 91.

— Immunisation par des mélanges de virus rabiques et de sérum antirabique. Soc. Biol., séance du 29 novembre 1902, p. 1364.

— et C. Levaditi, Les «anticorps syphilitiques» dans le liquide céphalorachidien des paralytiques généraux et des tabitiqucs. A. P., t. 21, février 1907, n° 2, p. 138.

—, — et T. Yamanouchi, La reaction de Wasssermann dans la paralysie générale. Soc. Biol., séance du 1er février 1908, t. 60, p. 169.

— et V. Morax, Recherches sur l'absorption de la toxine tétanique. A. P., t. 16, 25 novembre 1902, n° 11, p. 818.

— et M. Tiffeneau, Etude de quelques modes de neutralisation des toxines bactériennes. A. P., t. 22, avril 1908, n° 4, p. 289.

— et — A propos de la neutralisation de la toxine tétanique par la substance cérébrale. A. P., t. 26, avril 1912, n° 4, p. 318.

Markl, Gottlieb, Beitrag zur Kenntnis der Pesttoxine. C. f. B. 1898, Bd. 24, S. 641, 728.

— Zur Agglutination des Pestbazillus. C. f. B. 1901, Bd. 29, S. 810.

— Weitere Untersuchungen über die Pesttoxine. Z. f. Hg. 1901, Bd. 37, S. 401.

— Ueber Hemmung der Hämolyse durch Salze. Z. f. Hg. 1902, Bd. 39, S. 86.

— Zur Kenntnis des Mechanismus der künstlichen Immunität gegen Pest. Z. f. Hg. 1903, Bd. 42, S. 244.

Markoff, W. N., Zur Frage der Herstellung eines präzipitierenden Milzbrandserums. Berl. tierärztl. Woch. 1911, S. 849.

Marshall, H. T. u. J. Morgenroth, Ueber Differenzierung von Komplementen durch ein Partialantikomplement. C. f. B. 1902, Bd. 31, S. 570.

Marx, E., Ueber die tetanusgiftneutralisierende Eigenschaft des Gehirns. Z. f. Hg. 1902, Bd. 40, S. 231.

— u. Anton Sticker, Weitere Untersuchungen über Mitigation des Epithelioma contagiosum des Geflügels. D. m. W. 1903, Nr. 5, S. 79.

Matsui, Jiushiro, Versuche über die Konzentration bakteriolytischer Immunkörper im Normalserum. Z. f. Imm. 1914, Bd. 23, S. 233.
Mattes, Wilhelm, Agglutinationserscheinungen bei den Trypanosomen der Schlafkrankheit, Negana, Dourine, Beschälseuche und des Kongo-Küstenfiebers unter Berücksichtigung der Färbemethoden, der morphologischen und biologischen Verhältnisse der Erreger. Inaug.-Diss. Jena 1912.
*Meinicke, E., J. Jaffé u. J. Flemming, Ueber die Bindungsverhältnisse der Choleravibrionen. Z. f. Hg. 1906, Bd. 52, S. 416.
Meisner, W., Ueber die Bakterizidie von Leukozytenstoffen, mit besonderer Berücksichtigung der Verhältnisse am Auge. Z. f. Hg. 1912, Bd. 72, S. 213.
*Melnikow-Raswedenkow, N., Ueber künstliche Immunität der Kaninchen gegen Milzbrand. Z. f. Hg. 1897, Bd. 25, S. 225.
Mennes, Fr., Das Antipneumokokken-Serum und der Mechanismus der Immunität des Kaninchens gegen den Pneumokokkus. Z. f. Hg. 1897, Bd. 25, S. 413.
Merkel, Herm., Kleine technische Winke für die Praxis der Uhlenhut'schen Blutuntersuchung. M. m. W., 1908, Nr. 18, S. 950.
*Mertens, Viktor E., Ein biologischer Nachweis für die Herkunft des Albumen im Nephritisharn aus dem Blute. D. m. W. 1901, Nr. 11, S. 161.
*Mesnil, Félix, Sur le mode d'action du sérum préventif contre le rouget les porcs. A. P., t. 12, août 1898, n° 8, p. 481.
Messerschmidt, Th., Bakteriologischer und histologischer Sektionsbefund bei einer chronischen Typhusbazillenträgerin. Z. f. Hg. 1913, Bd. 75, S. 411.
Metalnikoff, S., Etudes sur la spermatoxine. A. P., t. 14, septembre 1900, n° 9, p. 577.
— Sur la digestion intracellulaire chez les protozoaires. (La circulation des vacuoles digestives). A. P., t. 30, septembre 1916, n° 9, p. 427.
Metschnikoff, Elias, Ueber eine Sprosspilzkrankheit der Daphnien. Beitrag zur Lehre über den Kampf der Phagozyten gegen Krankheitserreger. Virchow's Arch. f. pathol. Anat. 1884, Bd. 96, S. 177.
— Ueber die Beziehungen der Phagozyten zu Milzbrandbazillen. Virchow's Arch. f. pathol. Anat. 1884, Bd. 97, S. 502.
— Recherches sur la digestion intracellulaire. A. P., t. 3, janvier 1889, n° 1, p. 25.
— Etude sur l'immunité. A. P., t. 3, juin 1889, n° 6, p. 289.
— Discussion sur l'immunité et la suspension de la toxicité. Onzième congrès de médecine interne, tenu à Leipzig du 20 au 23 avril 1892. S. M. 1892, p. 168.
— Etude sur l'immunité (5e mémoire). Immunité des lapins vaccinés contre le microbe du Hog-Choléra. A. P., t. 6, mai 1892, n° 5, p. 289.
— Sur la destruction extracellulaire des bactéries dans l'organisme. A. P., t. 9, juin 1895, n° 6, p. 369.
— Recherches sur l'influence de l'organisme sur les toxines. A. P., t. 11, novembre 1897, n° 10, p. 801.
— Recherches sur l'influence de l'organisme sur les toxines. 2me mémoire. Influence du système nerveux sur la toxine tétanique. A. P., t. 12, février 1898, n° 2, p. 81.

Metschnikoff, Elias, do., 3me mémoire. Toxine tétanique et leucocytes. A. P., t. 12, avril 1898, nº 4, p. 263.
— Etudes sur la résorption des cellules. A. P., t. 13, octobre 1899, nº 10, p. 737.
— Recherches sur l'influence de l'organisme sur les toxines, sur la spermotoxine et l'antispermotoxine. 4me mémoire. A. P., t. 14, janvier 1900, nº 1, p. 1.
— Sur les cytotoxines. A. P., t. 14, juin 1900, nº 6, p. 369.
— et A. Besredka, Des vaccinations antityphiques. A. P., t. 25, décembre 1911, nº 12, p. 865.
— et — Des vaccinations antityphiques. 3me mémoire. A. P., t. 27, août 1913, nº 8, p. 597.
—, E. Roux et Taurelli-Salimbeni, Toxine et antitoxine cholérique. A. P., t. 10, mai 1896, nº 5, p. 257.
Meyer, Fr., Neuere Methoden der Typhusdiagnostik. B. k. W. 1907, Nr. 11, S. 322.
— u. Ludwig Aschoff, Ueber die Rezeptoren der Milcheiweisskörper. B. k. W. 1902, Nr. 27, S. 638.
— Kurt, Ueber Lipoidpräzipitine. Ueber antigene Eigenschaften von Lipoiden. Z. f. Imm. 1913, Bd. 19, S. 313.
— Oskar, Beiträge zur Diagnose des Milzbrandes mittels Ascolis Thermopräzipitinmethode. Monatshefte f. prakt. Tierheilkunde 1913, Bd. 24, Heft 1/2.
Michaelis, L., Ueber Inaktivierungsversuche mit Präzipitinen. C. f. B. 1902, Bd. 32, S. 458.
— Weitere Untersuchungen über Eiweisspräzipitine. D. m. W. 1904, Nr. 34, S. 1240.
— Ueber Hemmung der Präzipitinreaktion. Hofmeisters Beitr. 1904, Bd. 4, S. 59.
— Weitere Untersuchungen über Eiweisspräzipitine. Zeitschr. f. klin. Medizin 1905, Bd. 56, S. 409.
— Zur Frage nach dem Zusammenhang zwischen toxischer, sensibilisierender und präzipitinogener Substanz bei der Anaphylaxie. Z. f. Imm. 1909, Bd. 2, S. 29.
— u. Paul Fleischmann, Ueber Bindungsverhältnisse zwischen Präzipitin und präzipitabler Substanz. Zeitschr. f. exp. Pathol. u. Therapie 1905, Bd. 1, S. 547.
— u. Karl Oppenheimer, Ueber Immunität gegen Eiweisskörper. Arch. f. Physiologie 1902, Supplementband S. 336.
— u. P. Skwirsky, Das Verhalten des Komplements bei der Komplementbindungsreaktion. B. k. W. 1910, Nr. 4, S. 139.
— u. — Der Einfluss der Reaktion auf die spezifische Hämolyse. 1. u. 2. Mitteilung. Z. f. Imm. 1910, Bd. 4, S. 357 u. 629.
*Miessner, Die Verwendung der Präzipitation in Form der Schichtungsmethode zur Diagnostik der Rotzkrankheit. C. f. B. 1909, Bd. 51, S. 185.
— u. Trapp, Die Komplementbindung beim Rotz und ihre Beziehung zur Syphilisreaktion. C. f. B. 1909, Bd. 52, S. 115.

*Miyashita, S., Die Immunitätsverhältnisse der Hornhaut. Z. f. Imm. 1911, Bd. 9, S. 541.

Moll, Leopold, Ueber künstliche Umwandlung von Albumin in Globulin. Hofmeister's Beitr. 1904, Bd. 4, S. 563.

— Ueber Blutveränderungen nach Eiweissinjektionen. Hofmeister's Beitr. 1904, Bd. 4, S. 578.

Morax, V. et A. Marie, Recherches sur l'absorption de la toxine tétanique. A. P., t. 17 mai 1903, n° 5, p. 335.

— et G. Loiseau, Sur le passage de l'antitoxine diphthérique et tétanique dans l'humeur aqueuse. A. P., t. 25, septembre 1911, n° 9, p. 647.

Moreschi, C., Zur Lehre von den Antikomplementen. B. k. W. 1905, Nr. 37, S. 1181; do. 1906, Nr. 4, S. 100.

— Ueber den Wert des Komplementablenkungsverfahrens in der bakteriologischen Diagnostik. I. u. II. Mitteilung. B. k. W. 1906, Nr. 38, S. 1243; do. 1907, Nr. 38, S. 1204.

— Neue Tatsachen über die Blutkörperchenagglutination. C. f. B. 1908, Bd. 46, S. 49.

— Beschleunigung und Verstärkung der Bakterienagglutination durch Antieiweissera. C. f. B. 1908, Bd. 46, S. 456.

Morgenroth, J., Ueber die Erzeugung hämolytischer Ambozeptoren durch Seruminjektion. Ein Beitrag zur Kenntnis der Rezeptoren. M. m. W. 1902, Nr. 25, S. 1033.

— Ueber die Bindung hämolytischer Ambozeptoren. M. m. W. 1903, Nr. 2, S. 61.

— Komplementablenkung durch hämolytische Ambozeptoren. C. f. B. 1904, Bd. 35, S. 501.

— Ueber die Wiedergewinnung von Toxin aus seiner Antitoxinverbindung. B. k. W., 1905, Nr. 50, S. 1550.

— u. F. Rosenthal, Ambozeptoren und Rezeptoren. II. Mitteilung. Biochem. Zeitschr. 1912, Bd. 39, S. 88.

— u. H. Sachs, Ueber die quantitativen Beziehungen von Ambozeptor, Komplement und Antikomplement. B. k. W. 1902, Nr. 35, S. 817.

— u. G. Stertz, Ueber den Nachweis syphilitischer Antikörper im Liquor cerebrospinalis von Paralytikern nach dem Wassermann-Plautschen Verfahren der Komplementablenkung. Virchows Arch. f. path. Anat. 1907, Bd. 188, S. 166.

— u. K. Willanen, Ueber die Wiedergewinnung des Diphtherietoxins aus seiner Verbindung mit dem Antitoxin. Ebenda 1907, Bd. 190, S. 371.

Moro, Ernst, Kuhmilchpräzipitin im Blute eines 4½ Monate alten Atrophikers. M. m. W. 1906, Nr. 5, S. 214.

Moxter, Die Beziehungen der Leukozyten zu den bakterienauflösenden Stoffen tierischer Säfte. D. m. W. 1899, Nr. 42, S. 687.

— Ueber die Wirkungsweise der bakterienauflösenden Substanzen der tierischen Säfte. C. f. B. 1899, Bd. 26, S. 344.

— Ueber ein spezifisches Immunserum gegen Spermatozoën. D. m. W. 1900, Nr. 4, S. 61.

Much, Hans, Ueber die antitoxische Funktion und Eiweiss (nach gemeinschaftlichen Versuchen mit Dr. Happich). M. m. W. 1907, Nr. 52, S. 2589.

Müller, M., Ueber die Verwendbarkeit der Präzipitinreaktion zur Rotzdiagnose und die Beziehungen der Rotzpräzipitine zu den Rotzagglutininen. Z. f. Imm. 1909, Bd. 3, S. 401.

—, W. Gaehtgens u. K. Aoki, Vergleichende Untersuchungen zur Auswertung der diagnostischen Methoden bei Rotz (Ophthalmo-, Cutimalleïnreaktion, Komplementbindung, Opsonischer Index). Z. f. Imm. 1910, Bd. 8, S. 626.

Müller, P. Th., Zur Lehre von den bakteriziden und agglutinierenden Eigenschaften des Pyocyaneus-Immunserums. C. f. B. 1900, Bd. 28, S. 577.

— Ueber Antihämolysine. C. f. B. 1901, Bd. 29, S. 175.

— Ueber die Antihämolysine normaler Sera. II. Mitteilung. C. f. B. 1901, Bd. 29, S. 860.

— Vergleichende Studien über die Gerinnung des Caseïns durch Lab und Laktoserum. M. m. W. 1902, Nr. 7, S. 272, sowie Arch. f. Hg. 1902, Bd. 44, S. 126.

— Ueber die Erzeugung hämolytischer Ambozeptoren durch Seruminjektion. M. m. W. 1902, Nr. 22, S. 1330.

— Weitere Studien über die Fällung des Caseïns durch Lab und Laktoserum. II. Mitteilung. C. f. B. 1902, Bd. 32, S. 521.

— Weitere Studien über das Laktoserum. III. Mitteilung. C. f. B. 1903, Bd. 34, S. 48.

— Geht das Tetanolysin mit den Proteïden des Serums und des Eiklars eine ungiftige Verbindung ein? C. f. B. 1903, Bd. 34, S. 567.

— Aviditätsstudien an Hämolysinen und Agglutininen. Arch. f. Hg. 1908, Bd. 64, S. 62.

— Weitere Affinitätsstudien an Agglutininen. C. f. B. 1908, Bd. 46, S. 248 und 341.

Muir, R., Ueber die Hitzebeständigkeit der Blutkörperchenrezeptoren. Biochem. Zeitschr. 1909, Bd. 21, S. 510.

— and Alexander R. Ferguson, On the hæmolytic receptors of the red corpuscles. The journal of pathology and bacteriology 1906, vol. 11, p. 84.

Mursehell, W., Untersuchungen über die Verwendbarkeit der Ascoli'schen Präzipitinreaktion zum Nachweis von Paratyphus-Infektionen. Inaug.-Diss. Stuttgart 1912.

Myers, Walter, On immunity against proteids. The Lancet, July 14, 1900, vol. 2, pag. 98.

— Ueber Immunität gegen Proteide. C. f. B. 1900, Bd. 28, S. 237.

— and John Lucas Walker, On the interaction of toxine and antitoxine; illustrated by the reaction between cobralysin and its antitoxine. The Journal of Pathology and Bakteriology 1900, vol. 6, p. 415.

Nagelschmidt, Franz, Gibt es latente Präzipitine? C. f. B. 1904, Bd. 35, S. 622.

Nakanishi, K., Nachtrag zu meiner Arbeit « Bacillus variabilis lymphæ vaccinalis, ein neuer, konstant in Vaccinepusteln vorkommender Bazillus. » C. f. B. 1900, Bd. 28, S. 304.

Nakano, H., Untersuchungen über das Wesen der Wassermann'schen Reaktion. Z. f. Hg. 1914, Bd. 76, S. 39.
Néfédieff, Nicolas, Sérum néphrotoxique. A. P. 1901, t. 15, 25 janvier 1901, n° 1, p. 17.
Negri, A., Ueber Filtration des Vaccinevirus. Z. f. Hg. 1906, Bd. 54, S. 327.
Neisser, Max, Ueber die Vielheit der im normalen Serum vorkommenden Antikörper. D. m. W. 1900, Nr. 49, S. 790.
— Kritische Bemerkungen zur Arrhenius'schen Agglutinin-Verteilungsformel. C. f. B. 1904, Bd. 39, S. 671.
— A., C. Bruck u. A. Schucht, Diagnostische Gewebs- und Blutuntersuchungen bei Syphilis. D. m. W. 1906, Nr. 48, S. 1937.
— M. u. U. Friedemann, Studien über Ausflockungserscheinungen. M. m. W. 1904, Nr. 11, S. 465.
— u. — do. II. Beziehungen zwischen Bakterienagglutination. Ebenda 1904, Nr. 19, S. 827.
— u. R. Lubowski, Lässt sich durch Einspritzung von agglutinierten Typhusbazillen eine Agglutininproduktion hervorrufen? C. f. B. 1901, Bd. 30, S. 483.
— u. H. Sachs, Ein Verfahren zum forensischen Nachweis der Herkunft des Blutes. B. k. W. 1905, Nr. 44, S. 1388.
— u. — Die forensische Blutdifferenzierung durch antihämolytische Wirkung. II. Mitteilung. B. k. W. 1906, Nr. 3, S. 67.
— u. K. Shiga, Ueber freie Receptoren von Typhus- und Dysenteriebazillen und über das Dysenterietoxin. D. m. W. 1903, Nr. 4, S. 61.
— u. Friedlich Wechsberg, Ueber die Wirkungsart baktericider Sera. M. m. W. 1901, Nr. 18, S. 697.
— u. — Ueber das Staphylotoxin. Z. f. Hg. 1901, Bd. 36, S. 299.
Neufeld, F., Ueber die Agglutination der Pneumokokken und über die Theorien der Agglutination. Z. f. Hg. 1902, Bd. 40, S. 54.
— Ueber Immunität und Agglutination bei Streptokokken. Z. f. Hg. 1903, Bd. 44, S. 161.
— Erwiderung auf die vorstehenden Bemerkungen von Wright. D. m. W. 1904, Nr. 52, S. 1929.
— Beitrag zur Kenntnis der Phagocytose und der Herkunft des Komplements. Arbeiten aus dem kaiserlichen Gesundheitsamte, Berlin 1908, Bd. 28, S. 125.
— u. Händel, Ueber Komplementbindung und Komplementablenkung bei 0° und bei 37°. Ebenda 1908, Bd. 28, S. 198.
— u. — Ueber Herstellung und Prüfung von Antipneumokokkenserum und über die Aussichten einer spezifischen Behandlung der Pneumonie. Z. f. Imm. 1909, Bd. 3, S. 159.
— u. W. Rimpau, Ueber die Antikörper des Streptokokken- und Pneumokokken-Immunserums. D. m. W. 1904, Nr. 40, S. 1458.
— u. — Weitere Mitteilungen über die Immunität gegen Streptokokken und Pneumokokken. Z. f. Hg. 1905, Bd. 51, S. 283.
— u. H. Töpfer, Ueber hämolytische und hämotrope Sera. C. f. B. 1905, Bd. 38, S. 456.

Nicolle, Charles, Recherches sur la substance agglutinée. A. P., t. 12, mars 1898, nº 3, p. 161.
— Suite d'expériences relatives au phénomène de l'agglutination des microbes. A. P., t. 18, avril 1904, nº 4, p. 209.
— et M. Trénel, Recherches sur le phénomène de l'agglutination. Variabilité de l'aptitude agglutinative et de la fonction agglutinogène. — Leurs relations entre elles; leurs rapports avec la mobilité des microbes. A. P., t. 16, 25 août 1902, nº 8, p. 562.
— et C. Jouan, A propos de l'action de la chaleur sur les antitoxines. A. P., t. 24, décembre 1910, nº 12, p. 928.
— et H. Mouton, Note sur la toxine et l'antitoxin tétanique. A. P., t. 24, décembre 1910, nº 12, p. 925.
Nissen, Franz, Zur Kenntnis der bakterienvernichtenden Eigenschaft des Blutes. Z. f. Hg. 1889, Bd. 6, S. 487.
*Nötel, Ueber ein Verfahren zum Nachweis von Pferdefleisch. Z. f. Hg. 1902, Bd. 39, S. 373.
Noguchi, Hideyo, A study of immunization-hæmolysins, agglutinins, precipitins, and coagulins in cold-blooded animals. C. f. B. 1903, Bd. 33, S. 353.
— Kulturelle und immunisatorische Differenzierung zwischen Spirochaeta pallida, — refringlus, — microdentium und — macrodentium. Z. f. Imm. 1912, Bd. 14, S. 412.
Nolf, P., Contribution à l'étude des sérums antihématiques. A. P., t. 14, mai 1900, nº 5, p. 297.
— Le mécanisme de la globulolyse. A. P., t. 14, octobre 1900, nº 10, p. 656.
Nuttall, George H. F., Experimente über die bakterienfeindlichen Einflüsse des tierischen Körpers. Z. f. Hg. 1888, Bd. 4, S. 353.
— Progress report upon the biological test for blood as applied to over 500 bloods from various sources. Brit. med. Journal 1902, April 5, vol. 1, p. 825.
Obermayer, Fr. u. E. P. Pick, Biologisch-chemische Studie über das Eiklar. Ein Beitrag zur Immunitätslehre. Wiener klin. Rundschau 1902, Nr. 15, S. 277.
— u. — Beiträge zur Kenntnis der Präzipitinbildung. W. k. W. 1904, Nr. 10, S. 265.
— u. — Ueber die chemischen Grundlagen der Arteigenschaften der Eiweisskörper. Bildung von Immunpräzipitinen durch chemisch veränderte Eiweisskörper. Vortrag, gehalten in der Sitzung vom 30. Jan. 1906 der morphologisch-physiologischen Gesellschaft zu Wien. W. k. W. 1906, Nr. 12, S. 328.
*Orth, J., Die Morphologie der Krebse und die parasitäre Theorie. B. k. W. 1905, Nr. 11, S. 281 u. Nr. 12, S. 326.
*Ornstein, Otto u. Heinrich Müller, Ueber quantitative Verhältnisse bei der Bindung von Toxin und Antitoxin. Z. f. Hg. 1913, Bd. 75, S. 345.
Orudschiew, Dschewad, Ueber die Beziehungen der hämolytischen Hammelblutambozeptoren zu den Rezeptoren des Meerschweinchens. Z. f. Imm. 1913, Bd. 16, S. 268.

Otto, R. u. P. A. Hoefer, Die Prophylaxie der Serumkrankheit im besondern durch antianaphylaktische Schutzimpfungen. Z. f. Hg. 1915, Bd. 80, S. 1.
— u. H. Sachs, Ueber Dissoziationserscheinungen bei der Toxin-Antitoxin-Verbindung. Zeitschr. f. exp. Patholog. u. Therapie 1906, Bd. 3, S. 19.

Paltauf, R., Diskussion über Inkubationszeit. W. k. W. 1901, Nr. 49, S. 1215 u. Nr. 51, S. 1272.
— Ueber Agglutination und Präzipitation. D. m. W. 1903, Nr. 50, S. 946.
Panichi, Luigi, Ueber das Pneumokokkenpräzipitin. C. f. B. 1907, Bd. 43, S. 188.
— Biologische Wirkung des antipneumonischen Serums. C. f. B. 1907, Bd. 43, S. 632 u. 728.
Paul, Gustav, Zur Differentialdiagnose der Variola und der Varicellen. Die Erscheinungen an der variolierten Hornhaut des Kaninchens und ihre frühzeitige Erkennung. C. f. B. 1915, Bd. 75, S. 518.
*Paulicek, Emanuel, Zur Frage der Typhusheilimpfungen. W. k. W. 1915, Nr. 28, S. 759.
*Pawlowsky, A. u. L. Buchstab, Zur Immunitätsfrage und Blutserumtherapie gegen Cholerainfektion. D. m. W. 1893, Nr. 22, S. 516.
Pentimalli, F., Ueber die Geschwülste bei Hühnern. Zeitschr. f. Krebsforschung 1915, Bd. 15, S. 111.
*Petit, Auguste, Action de la toxine diphtérique sur le rat. A. P., t. 28, juillet 1914, n° 7, p. 663.
Pettersson, Alfred, Ein sichtbarer Nachweis von Alexinwirkungen. C. f. B. 1901, Bd. 30, S. 726.
— Untersuchungen über natürliche und künstliche Milzbrandimmunität. C. f. B. 1904, Bd. 36, S. 71.
— Ueber die bakteriziden Leukozytenstoffe und ihre Beziehung zur Immunität. C. f. B. 1905, Bd. 39, S. 423 u. 613.
— Ueber die Bedeutung der Leukozyten des Meerschweinchens mit Typhusbazillen. C. f. B. 1906, Bd. 40, S. 537.
— Die Rolle der Leukozyten im Kampfe des Tierorganismus gegen die Infektion. C. f. B. 1906, Bd. 42, S. 56.
— Ueber die Wirkung der Leukozyten bei intraperitonealer Cholerainfektion des Meerschweinchens. C. f. B. 1909, Bd. 50, S. 634.
— Ueber hitzebeständige, alkohollösliche, bakterizide Substanzen der Leukozyten. Z. f. Imm. 1909, Bd. 1, S. 52.
— Etudes sur la fixation de la toxine tétanique par les leucocytes. Z. f. Imm. 1910, Bd. 8, S. 498.
Pfeiffer, Hermann, Zur Frage des Nachweises eines anaphylaktischen Reaktionskörpers im Blute von Tumorkranken. Z. f. Imm. 1910, Bd. 4, S. 458.
— Zur Organspezifität der Ueberempfindlichkeit. Z. f. Imm. 1910, Bd. 8, S. 358.
— u. S. Mita, Experimentelle Beiträge zur Kenntnis der Eiweiss-Antieiweissreaktion. Z. f. Imm. 1910, Bd. 6, S. 18.
— L., Die modernen Immunitätslehren und die Vaccination. Z. f. Hg. 1903, Bd. 43, S. 426.

Pfeiffer, R., Untersuchung über das Choleragift. Z. f. Hg. 1892, Bd. 11, S. 393.
— Studien zur Choleraätiologie. Z. f. Hg. 1894, Bd. 16, S. 268.
— Weitere Untersuchungen über das Wesen der Choleraimmunität und über spezifisch bakterizide Prozesse. Z. f. Hg. 1894, Bd. 18, S. 1.
— Die Differentialdiagnose der Vibrionen der Cholera asiatica mit Hülfe der Immunisierung. Z. f. Hg. 1895, Bd. 19, S. 75.
— Weitere Mitteilungen über die spezifische Antikörper der Cholera. Z. f. Hg. 1895, Bd. 20, S. 198.
— Mitteilung über einige Beziehungen der spezifischen Antikörper bei Cholera und Typhus zu den spezifischen Bakterien. C. f. B. 1896, Bd. 19, S. 593.
— Ein neues Grundgesetz der Immunität. D. m. W. 1896, Nr. 7, S. 97 u. Nr. 8, S. 119.
— Kritische Bemerkungen zu Gruber's Theorie der aktiven und passiven Immunität gegen Cholera, Typhus und verwandte Krankheitsprozesse. D. m. W. 1896, Nr. 15, S. 232.
— Ueber die immunisierende Wirkung mit Choleraamboceptoren beladener Choleravibrionen. D. m. W. 1901, Nr. 50, S. 867 u. Nr. 51, S. 891.
— u. G. Bessau, Ueber die angebliche Trennung der toxischen und der immunisierenden Bestandteile des Typhusbacillus. C. f. B. 1912, Bd. 64, S. 172.
— u. E. Friedberger, Ueber das Wesen der Bakterienvirulenz nach Untersuchungen an Choleravibrionen. B. k. W. 1902, Nr. 25, S. 581.
— u. — Ueber Antikörper gegen die bakteriolytischen Immunkörper der Cholera. B. k. W. 1902, Nr. 1, S. 4.
— u. — Weitere Beiträge zur Theorie der bakteriolytischen Immunität. C. f. B. 1903, Bd. 34, S. 70.
— u. — Ueber antibakteriolytische (antagonistische) Substanzen normaler Sera. D. m. W. 1905, Nr. 1, S. 6.
— u. — Kommt der bei der aktiven Immunisierung auftretenden negativen Phase eine Bedeutung im Sinne einer erhöhten Empfänglichkeit des vaccinierten Individuum? C. f. B. 1908, Bd. 47, S. 503.
— u. Issaeff, Ueber die spezifische Bedeutung der Choleraimmunität. Z. f. Hg. 1894, Bd. 17, S. 355.
— u. W. Kolle, Ueber die spezifische Immunitätsreaktion der Typhusbacillen. Z. f. Hg. 1896, Bd. 21, S. 203.
— u. — Weitere Untersuchungen über die spezifische Immunitätsreaktion der Choleravibrionen im Tierkörper und Reagensglase. C. f. B. 1896, Bd. 20, S. 129.
— u. — Zur Differentialdiagnose der Typhusbacillen vermittels Serums der gegen Typhus immunisierten Tiere. D. m. W. 1896, Nr. 12, S. 185.
— u. — Experimentelle Untersuchungen zur Frage der Schutzimpfung des Menschen gegen Typhus abdominalis. D. m. W. 1896, Nr. 46, S. 735.
— u. Marx, Die Bildungsstätte der Choleraschutzstoffe. Z. f. Hg. 1898, Bd. 27, S. 272.

Pfeiffer, R. u. Nocht, Ueber das Verhalten der Choleravibrionen im Taubenkörper. Z. f. Hg. 1889, Bd. 7, S. 259.

— u. B. Proskauer, Beiträge zur Kenntnis der spezifisch wirksamen Körper im Blutserum von choleraimmunen Tieren. C. f. B. 1896, Bd. 19, S. 191.

— u. Vagedes, Beitrag zur Differentialdiagnose der Choleravibrionen mit Hilfe der spezifischen Choleraantikörper. C. f. B. 1896, Bd. 19, S. 385.

— u. A. Wassermann, Untersuchungen über das Wesen der Choleraimmunität. Z. f. Hg. 1893, Bd. 14, S. 46.

Pfeiler, W., Die Diagnose des Milzbrandes mit Hilfe der Präzipitationsmethode. Berl. tierärztl. Woch. 1911, Nr. 13.

— u. E. Roepke, Ueber das Auftreten von Rotlauf- bezw. Murisepticus-Bacillen in zur Feststellung der Rotlaufkrankheit eingesandten Schweineorganen, sowie bei gesunden Schlachtschweinen. Zugleich ein weiterer Beitrag zur Präzipitinogendiagnose des Rotlaufes. C. f. B. 1916, Bd. 77, S. 469.

Pick, Ernst P., Zur Kenntnis der Immunkörper. Hofmeister's Beitr. 1902, Bd. 1, S. 351.

— Vorläufige Mitteilung, gemeinsam mit Priv.-Doc. Dr. Obermayer. Offizielles Protokoll der k. k. Gesellschaft der Aerzte in Wien. Sitzung vom 22. März 1903. W. k. W. 1903, Nr. 22, S. 657.

— Biochemie der Antigene. Sonderabdruck aus dem Handbuch der Pathogenen Mikroorganismen. Jena 1912.

— u. E. Přibram, Beiträge zur Kenntnis ätherempfindlicher und ätherlöslicher Substanzen des Blutserums und ihr Einfluss auf einige Immunitäts-Reaktionen. Biochem. Zeitschr. 1908, Bd. 11, S. 418.

— u. T. Yamanouchi, Studien über Anaphylaxie. W. k. W. 1908, Nr. 44, S. 1513.

— u. — Chemische und experimentelle Beiträge zum Studium der Anaphylaxie. Z. f. Imm. 1909, Bd. 1, S. 676.

Piras, L., Die Präzipitinreaktion als diagnostisches Mittel der Pest. C. f. B. 1913, Bd. 71, S. 69.

*Podwyssozki, W., Berichtung, Die «Carcinom-Einschlüsse» und die «Krebs-Parasiten» betreffend. C. f. B. 1892, Bd. 12, S. 551.

Pollaci, G., Einige Modalitäten der Technik in der Ausführung der Wrightschen Agglutinationsreaktion. C. f. B. 1909, Bd. 52, S. 108.

Porges, Otto, Ueber die Folgen der Veränderungen des Bakterienproteins für die Agglutination und Präzipitation. Zeitschr. f. exp. Path. u. Therapie 1905, Bd. 1, S. 621.

— Zur Kenntnis der agglutinierenden Immunsera. C. f. B. 1905, Bd. 39, S. 319.

— Ueber die Beziehungen zwischen Bakterienagglutination und Ausflockungserscheinungen der Kolloide. C. f. B. 1906, Bd. 40, S. 133.

— Eine neue Methode der Serodiagnose der Syphilis. M. m. W. 1908, Nr. 7, S. 368.

— Ueber Opsonine für Stärke. Z. f. Imm. 1909, Bd. 2, S. 4.

Prausnitz, Zur Frage der Filtrierbarkeit transplantabler Mäusecarcinome. B. k. W. 1914, Nr. 18, S. 852.

*Preisz, Hugo, Untersuchungen über die Wirkungsweise des Antipneumokokkenserums. C. f. B. 1915, Bd. 77, S. 89.
Pressler, Kurt, Das Milzbrand-Diagnostikum-Ascoli in der Praxis. Berl. tierärztl. Woch. 1912, Nr. 11.
Pröscher, F., Ueber die künstliche Züchtung eines unsichtbaren Mikroorganismus aus der Vaccine. C. f. B. 1906, Bd. 40, S. 337.
Profé, Beitrag zur Kenntnis der Präzipitinreaktion als Hilfsmittel für die Milzbranddiagnose. C. f. B. 1912, Bd. 64, S. 185.
v. Prowazek, S., Weitere Untersuchungen über das Vaccinevirus. C. f. B. 1910, Bd. 56, S. 41.
— u. S. Miyaji, Weitere Untersuchungen über das Vaccinevirus. C. f. B. 1915, Bd. 75, S. 144.
— u. J. Yamamoto, Experimentelle und morphologische Studien über das Vaccinevirus. M. m. W. 1909, Nr. 51, S. 2627.

Radzievsky, Alexis, Beitrag zur Kenntnis des Bacterium colli. Z. f. Hg. 1900, Bd. 34, S. 369.
Raebiger, H., Zu dem Beitrage zur Präzipitinogendiagnose des Rotlaufs von W. Pfeiler und E. Roepke. C. f. B. 1916, Bd. 78, S. 196.
Ransom, Choleragift und Choleraantitoxin. D. m. W. 1895, Nr. 29, S. 457.
Ranzi, Egon, Ueber Anaphylaxie durch Organ- und Tumorextrakte. Z. f. Imm. 1909, Bd. 2, S. 12.
Rath, D., Ueber den Einfluss der blutbildenden Organe auf die Entstehung der Agglutinine. C. f. B. 1899, Bd. 25, S. 549.
Raubitschek, H., u. M. Wilenko, Ueber den Zusammenhang der hämagglutinierenden und präzipitierenden Fähigkeit pflanzlicher Antigene. Z. f. Imm. 1910, Bd. 5, S. 446.
Raysky, M., Schnelle Gewinnung von kräftigen Präzipitinen. Z. f. Hg. 1914, Bd. 77, S. 35.
— Wiederholte Immunisierung als Methode zur Gewinnung von präzipitirenden Sera. 2. Mitteilung. Ebenda, Bd. 78, S. 151.
Rehns, Jules, Fixation forcée de toxine diphtérique sur le tissu conjonctif du lapin. Soc. Biol. Zit. n. C. f. B.-Ref. 1905, Bd. 36, S. 383.
Reinhardt, Der Nachweis von Paratyphusinfektion mit Hilfe der Präzipitationsmethode. Zeitschr. f. Fleisch- u. Milchhygiene 1912, 23. Jahrgang.
Reischauer, Ueber den Nachweis von Typhusbazillen in den Darmentleerungen mit Verwendung der neueren Anreicherungsmethoden. C. f. B. 1906, Bd. 39, S. 116.
— Ueber die Pocken der Vögel, ihre Beziehungen zu den echten Pocken und ihren Erreger. C. f. B. 1906, Bd. 40, S. 356, 474 u. 653.
Reiter, H., Studien über Antikörper: Bildung in vivo und in Gewebskulturen. Z. f. Imm. 1913, Bd. 18, S. 5.
Rhein, M., Ueber die biologische Differenzierug normaler Tierharne mit Hilfe der anaphylaktischen Reaktion. Z. f. Imm. 1913, Bd. 19, S. 143.
*Richet, Charles, De l'anaphylaxie en général et de l'anaphylaxie par la mytilo-congestine en particulier. A. P., t 21, juillet 1907, n° 7, p. 497.
*— De l'anaphylaxie et de toxogénines. A. P, t. 22, juin 1908, n° 6, p 465.

Rimpau, W., Die Unzuverlässigkeit der Agglutinationsreaktion bei der Diagnose der Paratyphus-B-Bazillen. Arch. f. Hg. 1912, Bd. 76, S. 313.

Rodella, Antonio, Experimenteller Beitrag zur Serumreaktion bei Proteus vulgaris. C. f. B. 1900, Bd. 27, S. 583.

Rodet, A., Sur l'agglutinine des sérums normaux. Quelques particularités des pouvoirs agglutinatif et précipitant du sérum de lapin neuf pour le bacille d'Eberth. Soc. Biol. 19 décembre 1913, p. 1628.

Römer, Paul, Experimentelle Untersuchungen über Abrin-(Jequiritol)-Immunität als Grundlagen einer rationellen Jequirity-Therapie. Graefe's Archiv f. Ophtalmologie 1901, Bd. 52, S. 72.

— Ueber die intestinale Resorption von Serumantitoxin und Milchantitoxin. Z. f. Imm. 1909, Bd. 1, S. 171.

— u. Hans Much, Antitoxin und Eiweiss. Jahrbuch für Kinderheilkunde 1906, Bd. 63 (der dritten Folge 13. Bd.), S. 684.

— u. Th. Sames, Ueber die Haltbarkeit heterologen Antitoxins im Organismus. Z. f. Imm. 1910, Bd. 4, S. 270.

Roncaglio, Giovanni, Ueber die Spezifizität der Ascolischen Präzipitinreaktion bei verschiedenen Organen. Zeitschr. f. Infektionskrankh. der Haustiere 1911, Bd. 9, S. 424.

— Neuer Beitrag zur Kenntnis der Thermopräzipitinreaktion Ascolis bei Milzbrand. Z. f. Imm. 1911, Bd. 12, S. 380.

Rosenthal, Felix, Zur Kenntnis der hämolytischen Komponente spermotoxischer Immunsera. Biochem. Zeitschr. 1912, Bd. 42, S. 7.

Rosenthal, Werner, Untersuchungen über die Filtration von Hühnerpestvirus und von feinsten Bakterien und über die Eigenschaften poröser Filter. Z. f. Hg. 1908, Bd. 60, S. 169.

de Rossi, Gino, Ueber die Agglutinationsfrage und insbesondere die Beteiligung der Geisseln der Bakterien. C. f. B. 1904, Bd. 37, S. 107.

— Filtrierbarkeit der Geisseln der Bakterien und ihre Funktion als freie Rezeptoren. Ebenda, S. 433.

— Ueber die Phänomene der Agglutination der Bakterien. C. f. B. 1906, Bd. 40, S. 562 u. 698.

Rostoski, Ueber den Wert der Präzipitine als Unterscheidungsmittel für Eiweisskörper. M. m. W. 1902, Nr. 18, S. 740.

Rothacker, Alfons, Präzipitation bei Fleischvergiftung, nebst Beobachtung über Auftreten von Hämolysinen gegen Hammelblutkörperchen in Paratyphus-B-Gärtner-Antiseris. Z. f. Imm. 1912, Bd. 16, S. 491.

Rotky, Karl, Ueber die Spezifität der von sensibilisierten Bakterien abgesprengten bakteriolytischen Immunkörper. Z. f. Imm. 1913, Bd. 17, S. 555.

— Ueber die Spezifität der von sensibilisierten Choleravibrionen abgesprengten Agglutinine. Z. f. Imm. 1913, Bd. 18, S. 369.

Rous, A sarcom of the fowl transmissible by an agent separable from the tumor cells. The journal of exp. med. 1911, vol. 13, p. 397.

Roux, E. et A. Borrel, Tétanos cérébral et immunité contre le tétanos. A. P., t. 12, avril 1898, n° 4, p. 225.

— et L. Martin, Contribution à l'étude de la diphtérie (sérum-thérapie). A. P. 1894, t. 8, n° 9, p. 609.

Roux et L. Vaillard, Contribution à l'étude du tétanos prévention et traitement par le sérum antitoxique. A. P. 1893, t. 7, nº 2, p. 65.

Ruata, Guido Q., La formation des granulations dans les cultures des vibrions. A. P., t. 19, octobre 1905, nº 10, p. 661.

Ruppel, W. G. u. W. Rickmann, Ueber Tuberkuloseserum. Z. f. Imm. 1910, Bd. 6, S. 344.

Ruppert, Fritz, Beitrag zur Ascolischen Präzipitindiagnose bei Milzbrand. Mitteilungen des Kaiser Wilhelm Instituts für Landwirtschaft in Bromberg, Bd. IV, Heft 3.

Russ, Viktor K., Ueber das Schicksal des Bakterienpräzipitinogens im Organismus. C. f. B. 1907, Bd. 43, S. 377.

Sachs, Hans, Immunisierungsversuche mit immunkörperbeladenen Erythrocyten. C. f. B. 1901, Bd. 30, S. 491.

— Zur Kenntnis des Kreuzspinnergiftes. Hofmeisters Beitr. 1902, Bd. 2, S. 125.

— Gibt es einheitliche Alexinwirkung? B. k. W. 1902, Nr. 9, S. 181 u. Nr. 10, S. 216.

— Ueber das Zusammenwirken normaler und immunisatorisch erzeugter Ambozeptoren bei der Hämolyse. D. m. W. 1905, Nr. 18, S. 705.

— Ueber Komplementoide. C. f. B. 1906, Bd. 40, S. 125.

— Ueber die komplementablenkende Funktion des normalen Serums. C. f. B. 1906, Bd. 40, S. 388.

— u. G. Bolkowska, Beiträge zur Kenntnis der komplexen Konstitution der Komplemente. Z. f. Imm. 1910, Bd. 7, S. 778.

— u. E. Nathan, Immunisierungsversuche mit gekochtem Hammelblut, nebst Bemerkungen über Antiserum-Anaphylaxie. Z. f. Imm. 1913, Bd. 19, S. 235.

— u. Yutaka Teruuchi, Die Inaktivierung der Komplemente in salzfreiem Medium. B. k. W. 1907, Nr. 16, S. 467; Nr. 17, S. 520 u. Nr. 19, S. 602.

Salge, B., Ueber den Durchtritt von Antitoxin durch die Darmwand des menschlichen Säuglings. Jahrbuch für Kinderheilkunde und physische Erziehung 1904, Bd. 60 (der 3. Folge 10. Bd.), S. 1.

Salimbeni, A. T., Destruction des microbes dans le tissu souscutané des animaux hypervaccinés. A. P. 1898, t. 12, mars 1898, nº 3, p. 192.

— Nouvelles recherches sur la toxine et l'antitoxine cholériques. A. P., t. 22, février 1908, nº 2, p. 172.

Salomonsen, Carl Jul. et Thorvald Madsen, Recherches sur la marche de l'immunisation active contre la diphthérie. A. P., t. 11, avril 1898, nº 4, p. 315.

— et — Sur la reproduction de la substance antitoxique après de fortes saignées. A. P., t. 12, novembre 1898, nº 11, p. 763.

Sata, A., Untersuchungen über die spezifischen Wirkungen des Tuberkuloseserums durch Anaphylatoxinversuche. Z. f. Imm. 1913, Bd. 17, S. 75.

— Untersuchungen über die spezifischen Wirkungen des Tuberkuloseserums durch Mischungsversuche von Tuberkulin und Tuberkuloseserum. Z. f. Imm. 1913, Bd. 17, S. 84.

Saul, E., Untersuchungen zur Aetiologie und Biologie der Tumoren. XIX. Mitteilung. C. f. B. 1915, Bd. 77, S. 255.

Schattenfroh, A., Ueber die Beziehungen der Phagocyten zur Alexinwirkung bei Sprosspilzen und Bakterien. Arch. f. Hg. 1896, Bd. 27, S. 234.

— Ueber die bakterienfeindlichen Eigenschaften der Leukocyten. Arch. f. Hg. 1897, Bd. 31, S. 1.

— Ueber das Vorhandensein von bakteriziden Stoffen in den Leukocyten und deren Extrakten. M. m. W. 1897, Nr. 1, S. 4.

— Weitere Untersuchungen über die bakterienfeindlichen Stoffe der Leukocyten. Arch. f. Hg. 1899, Bd. 35, S. 135.

— Ueber spezifische Blutveränderungen nach Harninjektionen. M. m. W. 1901, Nr. 31, S. 1239.

Scheller, Robert, Experimentelle Beiträge zur Theorie der Agglutination. C. f. B. 1904, Bd. 36, S. 427 u. 694.

— Ueber den Agglutinationsmechanismus. C. f. B. 1910, Bd. 54, S. 150.

Schenk, Ferdinand, Experimentelles zur Frage der Streptokokkenimmunität. Z. f. Hg. 1914, Bd. 76, S. 307.

Schlaudraff, Wilhelm, Beitrag zur Kenntnis des Neurin-Tuberkulins. Z. f. Imm. 1911, Bd. 12, S. 91.

Schmidt, P., Studien über das Wesen der Wassermannschen Reaktion. Z. f. Hg. 1911, Bd. 69, S. 513.

— Physikalisch-chemische Untersuchungen über die Serum-Agglutination. Arch. f. Hg. 1913, Bd. 80, S. 62.

— W. A., Untersuchungen über die Erzeugung hochwertiger Muskeleiweiss-Antisera für die Fleischdifferenzierung. Biochem. Zeitschr. 1907, Bd. 5, S. 422.

— Studien über Präzipitinreaktion und erhitzte Eiweisstoffe. Biochemische Zeitschr. 1908, Bd. 14, S. 294.

— Ueber den Hemmungseinfluss inaktivierten Präzipitinogens bei der Präzipitinreaktion. Folia serologica 1908, Bd. 1, S. 393.

— Ueber ein Präzipitin, welches es ermöglicht, auch gekochtes (unlösliches) Eiweiss zu differenzieren. Z. f. Imm. 1912, Bd. 13, S. 166.

Schneider, Rudolf, Ueber den Alexingehalt des zirkulierenden Blutes. M. m. W. 1907, Nr. 3, S. 146.

— Die bakterizide und hämolytische Wirkung der tierischen Gewebsflüssigkeiten und ihre Beziehungen zu den Leukozyten. Arch. f. Hg. 1909, Bd. 70, S. 40.

Schou, P., Beitrag zur Kenntnis der thermostabilen Serumstoffe und ihrer Bedeutung für die Immunität. Z. f. Hg. 1913, Bd. 75, S. 539.

Schürmann, Walter u. Erich Sonntag, Untersuchungen über die auf verschiedene Weise hergestellten Tetanusheilsera mit Hilfe von Immunitätsreaktion und Tierversuchen. Z. f. Imm. 1911, Bd. 12, S. 1.

Schütz, Versuche zur Immunisierung von Pferden und Schafen gegen Tetanus. Z. f. Hg. 1892, Bd. 12, S. 58.

Schütz, Eine neue Methode zur sicheren Feststellung des Milzbrandes und deren Anwendung. Verhandlungen des königl. Landes-Oekonomie-Kollegiums vom 8. bis 10. Febr. 1912.

— Der Nachweis des Milzbrandes mittels der Präzipitationsmethode. Archiv für wissenschaftliche und praktische Tierheilkunde 1913, Bd. 39, S. 473.

— u. Pfeiler, Der Nachweis des Milzbrandes mittelst der Präzipitationsmethode. Ebenda 1912, Bd. 38.

Schütze, Albert, Beiträge zur Kenntnis der zellenlösenden Sera. D. m. W. 1900, Nr. 27, S. 431.

— Weitere Beiträge zum Nachweis verschiedener Eiweissarten auf biologischem Wege. Z. f. Hg. 1901, Bd. 38, S. 487.

— Ueber ein biologisches Verfahren zur Differenzierung der Eiweisstoffe verschiedener Milcharten. Z. f. Hg. 1901, Bd. 36, S. 5.

— Zur Frage der Differenzierung einzelner Hefearten mittels der Agglutinine. Z. f. Hg. 1903, Bd. 44, S. 423.

— Ueber einige praktische Anwendungen der Präzipitine in der Nahrungsmittelchemie. Z. f. Hg. 1904, Bd. 47, S. 144.

— Ueber die Anwendung der Ablenkung hämolytischer Komplemente zum Nachweis von Fleischverfälschungen. Medizinische Klinik 1906, Nr. 18, S. 467.

— Experimenteller Beitrag zur Wassermann'schen Serodiagnostik bei Lues. B. k. W. 1907, Nr. 5, S. 126.

— Ueber weitere Anwendungen der Methode der Komplementfixation. B. k. W. 1907, Nr. 26, S. 800.

— Ueber den forensischen Wert des Neisser-Sachs'schen Verfahrens der Komplementablenkung. B. k. W. 1909, Nr. 52, S. 1646.

— u. Robert Scheller, Experimentelle Beiträge zur Kenntnis der im normalen Serum vorkommenden globuliciden Substanzen. Z. f. Hg. 1901, Bd. 36, S. 270.

*Schuhmacher, H., Beitrag zur Frage des Ueberganges der im Serum gesunder und typhuskranker Wöchnerinnen enthaltenen Agglutinine auf den kindlichen Organismus. Z. f. Hg. 1901, Bd. 37, S. 323.

Schur, H., Ueber die praktische Verwertbarkeit der spezifischen Präzipitation. Handbuch der pathologischen Mikroorganismen. Jena 1904, 4. Bd., 1. T., S. 630.

Schwoner, Josef, Ueber Differenzierung der Diphtheriebazillen von den Pseudodyphtheriebazillen durch Agglutination. W. k. W. 1902, Nr. 48, S. 1274.

*Seiffert, G., Beziehungen zwischen natürlicher Immunität und spezifischen Serumstoffen. D. m. W. 1912, Nr. 7, S. 305.

*— Ueber die Verwendbarkeit der Komplementbindungsreaktion zum Nachweis von Pferdefleisch und Würsten. Z. f. Hg. 1912, Bd. 71, S. 547.

Seligmann, E., Beiträge zur Frage der sogenannten « Komplementbindung ». B. k. W. 1907, Nr. 32, S. 1013.

Sélinow, A. G., De l'action du sérum antidiphtérique sur la toxine diphtérique. Arch. russ. des sc. biolog., t. VII, 1899, p. 364. Zit. n. Eisenberg 1903, l. c. 277.

*Selter, H., Ueber Dysenteriegifte. Z. f. Imm. 1910, Bd. 5, S. 458.

Seng, W., Ueber die qualitativen und quantitativen Verhältnisse der Eiweisskörper im Diphtherieheilserum. Z. f. Hg. 1899, Bd. 31, S. 513.

Skwirsky, P., Ueber den Mechanismus der Komplementbindungen. Z. f. Imm. 1910, Bd. 5, S. 538.

Sobernheim, Georg, Experimentelle Untersuchungen über Choleragift u. Choleraschutz. Z. f. Hg. 1893, Bd. 14, S. 485.

— Untersuchungen über die spezifische Bedeutung der Choleraimmunität. Z. f. Hg. 1895, Bd. 20, S. 438.

— Ueber ein neues Verfahren der Schutzimpfung gegen Milzbrand. B. k. W. 1902, Nr. 22, S. 516.

— u. Jacobitz, Ueber Wirkungsweise und Wirkungsgrenzen der antibakteriellen Heilsera. B. k. W. 1904, Nr. 26, S. 692 u. Nr. 24, S. 735.

— Ueber Tuberkulose-Antikörper. Z. f. Imm. 1910, Bd. 5, S. 349.

Sohma, M., Ueber die Ausscheidung von Antitoxin und Präzipitinogen durch die Milchdrüse bei passiv immunisierten Müttern. Monatsschrift f. Geburtshilfe und Gynäkologie 1909, Bd. 30, S. 475.

Sormani, B. P., Eine neue Erklärung des Neisser- und Wechsbergschen Phänomens vermittels des « Phänomens der spezifischen Sprödigkeit ». Z. f. Imm. 1916, Bd. 24, S. 336.

Spät, Wilhelm, Untersuchungen über die Abspaltung des bakteriolytischen Immunkörpers. Z. f. Imm. 1910, Bd. 7, S. 712.

Spronck, C.-H.-H., Influence favorable du chauffage du sérum antidiphtérique sur les accidents post-sérothérapiques. A. P., t. 12, octobre 1898, n° 10, p. 696.

*Stäubli, C., Experimentelle Untersuchungen über die Ausscheidung der Typhusagglutinine. C. f. B. 1903, Bd. 33, S. 375.

Stiner, O., u. S. Abelin, Ueber den Einfluss des ultravioletten Lichtes auf hämolytische Ambozeptoren. Z. f. Imm. 1914, Bd. 20, S. 598.

Streng, Osv., Existieren echte Antialexine (Antikomplemente)? Z. f. Imm. 1909, Bd. 1, S. 28.

*Suzuki, S., Die quantitativen Verhältnisse der Keimabtötung durch Leukozyten. Arch. f. Hg. 1912, Bd. 75, S. 224.

*Svenson, N., Agglutinine und Bakteriolysine im Blute von Cholerakranken. Z. f. Hg. 1909, Bd. 64, S. 343.

*Szily, Aurel, Ueber den Einfluss der Osmiumsäure auf das Ambozeptorbindungsvermögen der roten Blutzellen. Z. f. Imm. 1909, Bd. 3, S. 451.

Takaki, Kenji, Zur Kenntnis des Lysinogens der Blutscheiben. Hofmeisters Beitr. 1908, Bd. 11, S. 274.

— Ueber Tetanusgift bindende Bestandteile des Gehirns. Hofmeisters Beitr. 1908, Bd. 11, S. 288.

Tavernari, Luigi, Die Pyocyanase Emmerich's und Loew's bei dem experimentellen Milzbrand. C. f. B. 1902, Bd. 31, S. 786.

Tchistovitch, Th., Etudes sur l'immunisation contre le sérum d'anguilles. A. P., t. 13, mai 1899, n° 5, p. 406.

*Thiltges, Nicolas, Beitrag zum Studium der Immunität des Hundes und der Taube gegen den Bacillus des Milzbrandes. Z. f. Hg. 1898, Bd. 28, S. 189.

Thöni, J., Beitrag zur Frage der Differenzierung von Pflanzenarten mittelst des biologischen Verfahrens (Komplementbindungsmethode). Mitteilung aus dem Gebiete der Lebensmitteluntersuchung und Hygiene 1910, Bd.-vol. 1, S. 175.

— Die Verwendung der quantitativen Präzipitinreaktion bei Honiguntersuchungen. Ebenda 1911, Bd.-vol. 2, S. 118, sowie 1912, Bd.-vol. 3, Heft 2.

— u. A. C. Thaysen, Versuche zur Herstellung von spezifisch wirkenden Getreideantiseris für den Nachweis von Mehlverfälschungen. Z. f. Imm. 1914, Bd. 23, S. 83.

Tiberti, N., Ueber die immunisierende Wirkung des aus dem Milzbrandbacillus extrahierten Nukleoproteids auf Schafarten. C. f. B. 1906, Bd. 40, S. 742.

Tiffeneau, M. et A. Marie, Etude de quelques modes de neutralisations des toxines bactériennes. A. P., t. 22, août 1908, n° 8, p. 644.

*Tillgren, J., Studien über Pneumokokken-Immunität. C. f. B. 1915, Bd. 76, S. 537.

Toyosumi, H., Ueber den Mechanismus der Komplementabsorption durch Bakterienextrakte. C. f. B. 1909, Bd. 48, S. 325.

— Welche Antikörper spielen bei der Komplementbindung eine Rolle? Arch. f. Hg. 1909, Bd. 69, S. 38.

*Trumpp, Joseph, Das Phänomen der Agglutination und seine Beziehungen zur Immunität. Arch. f. Hg. 1898, Bd. 33, S. 70.

Tsuda, Kyuzo, Ueber die Abspaltung agglutinierender, präzipitierender und hämolytischer Wirkungen aus sensibilisierten Antigenen. Z. f. Imm. 1909, Bd. 2, S. 225.

Tsuneoka, R., Ueber heterogenetische Antikörper. Z. f. Imm. 1914, Bd. 22, S. 567.

Uhlenhuth, Neuer Beitrag zum spezifischen Nachweis von Eiereiweiss auf biologischem Wege. D. m. W. 1900, Nr. 46, S. 734.

— Eine Methode zur Unterscheidung der verschiedenen Blutarten, im besonderen zum differentialdiagnostischen Nachweise des Menschenblutes. D. m. W. 1901, Nr. 6, S. 82.

— Weitere Mitteilungen über meine Methode zum Nachweise von Menschenblut. D. m. W. 1901, Nr. 17, S. 260.

— Weitere Mitteilungen über die praktische Anwendung meiner forensischen Methode zum Nachweis von Menschen- und Tierblut. D. m. W. 1901, Nr. 30, S. 499.

— Die Untersuchung des Fleisches verschiedener Tiere mit Hilfe spezifischer Sera und die praktische Anwendung der Methode in der Fleischbeschau. D. m. W. 1901, Nr. 45, S. 780.

— Komplementablenkung und Blut-Eiweissdifferenzierung. D. m. W. 1906, Nr. 31, S. 1244.

Uhlenhuth u. Haendel, Untersuchungen über die praktische Verwendbarkeit der Anaphylaxie zur Erkennung und Untersuchung verschiedener Eiweissarten. Z. f. Imm. 1910, Bd. 4, S. 761.
— u. O. Weidanz, Praktische Anleitung zur Ausführung des biologischen Eiweissdifferenzierungsverfahrens. Jena 1909.
Umber, F., Zur Chemie und Biologie der Eiweisskörper. B. k. W. 1902, Nr. 28, S. 657.

Vaillard, L., Sur l'hérédité de l'immunité acquise (contribution expérimentale). A. P., t. 10, février 1896, n° 2, p. 65.
Van de Velde, Honoré, Etude sur le mécanisme de la virulence du staphylocoque pyogène. La Cellule 1894, t. 10, 1er fasc., p. 403.
Van Emden, J. E. G., Ueber die Bildungsstätte der agglutinierenden Substanzen bei der Infektion mit Bacillus aërogenes. Z. f. Hg. 1899, Bd. 30, S. 19.
Van Loghem, J. J., Agglutinations- und Komplementablenkungsversuche mit Typhusimmunsera. C. f. B. 1907-08, Bd. 45, S. 539.
Vannod, Th., Ueber Agglutinine und spezifische Immunkörper im Gonokokkenserum. D. m. W. 1906, Nr. 49, S. 1984.
Viganò, Luigi, Die Thermpräzipitinreaktion des Maltafiebers. C. f. B. 1913, Bd. 70, S. 200.
Volk, R., u. B. Lipschütz, Ueber Bakteriohämolysine. W. k. W. 1903, Nr. 50, S. 1394.
— u. Henri de Waele, Ueber Hemmungserscheinungen bei frischen Immunseris. W. k. W. 1902, Nr. 49, S. 1305.
Volpino, Guido, Weitere Beobachtungen über Vaccinevirus. C. f. B. 1909, Bd. 51, S. 518, sowie Bd. 46, S. 322 u. Bd. 49, S. 197.

De Waele, H. u. E. Sugg, Experimentelle Untersuchungen über die Kuhpockenlymphe. C. f. B. 1905, Bd. 39, S. 46.
Wakulenko, J. L., Weitere Beiträge zur Kenntnis der vegetabilischen Hämagglutinine (Landw.-Vers.-Stat. 1913, Nr. 82, S. 319 u. Chem. Zentralbl. 1914, Bd. 1, S. 1959). Breslau 1914.
Wassermann, A., Untersuchungen über Immunität gegen Cholera asiatica. Z. f. Hg. 1894, Bd. 14, S. 46.
— Ueber Konzentrierung der Diphtherieantitoxine aus der Milch immunisierter Tiere. Z. f. Hg. 1894, Bd. 18, S. 235.
— Experimentelle Untersuchungen über einige theoretische Punkte der Immunitätslehre. Z. f. Hg. 1896, Bd. 22, S. 263.
— Ueber eine neue Art von künstlicher Immunität. B. k. W. 1898, Nr. 1, S. 4.
— Weitere Mitteilungen über «Seitenketten-Immunität». B. k. W. 1898, Nr. 10, S. 209.
— Ueber neue Versuche auf dem Gebiete der Serumtherapie. D. m. W. 1900, Nr. 18, S. 285.
— Neue Beiträge zur Kenntnis der Eiweisstoffe verschiedener Milcharten. Verein für innere Medizin in Berlin, Sitzung vom 2. Juli 1900. D. m. W. Vereins-Beilage 1900, Nr. 29, S. 178.

Wassermann, A., Ueber die Ursache der natürlichen Widerstandsfähigkeit gegenüber gewissen Infektionen. D. m. W. 1901, Nr. 1, S. 4.
— Experimentelle Beiträge zur Kenntnis der natürlichen und künstlichen Immunität. Z. f. Hg. 1901, Bd. 37, S. 173.
— Ueber Agglutinine und Präzipitine. Z. f. Hg. 1903, Bd. 42, S. 267.
— Zur diagnostischen Bedeutung der spezifischen Komplementfixation. B. k. W. 1907, Nr. 1, S. 12.
— Ueber die Entwicklung und den gegenwärtigen Stand der Serodiagnostik gegenüber Syphilis. B. k. W. 1907, Nr. 50, S. 1599.
— u. C. Bruck, Ist die Komplementbindung beim Entstehen spezifischer Niederschläge eine mit der Präzipitierung zusammenhängende Erscheinung oder Ambozeptorenwirkung? Medizinische Klinik 1905, Nr. 55, S. 1409.
— u. — Ueber den Einfluss der Bildung von Eiweisspräzipitinen auf die Dauer der passiven Immunität. Z. f. Hg. 1905, Bd. 50, S. 309.
— u. — Experimentelle Studien über die Wirkung von Tuberkelbazillen-Präparaten auf den tuberkulöserkrankten Organismus. D. m. W. 1906, Nr. 12, S. 449.
— u. Julius Citron, Zur Frage der Bildung von bakteriellen Angriffsstoffen im lebenden Organismus. D. m. W. 1905, Nr. 28, S. 1101.
— u. — Ueber die Bildungsstätten der Typhusimmunkörper. Z. f. Hg. 1905, Bd. 50, S. 331.
— u. — Die lokale Immunität der Gewebe und ihre praktische Wichtigkeit. D. m. W. 1905, Nr. 15, S. 573.
—, A. Neisser, C. Bruck u. A. Schucht, Weitere Mitteilungen über den Nachweis spezifisch-luetischer Substanzen durch Komplementverankerung. Z. f. Hg. 1905, Bd. 55, S. 451.
—, — u. — Eine serodiagnostische Reaktion bei Syphilis. D. m. W. 1906, Nr. 19, S. 745.
— u. F. Plaut, Ueber das Vorhandensein syphilitischer Antistoffe in der Cerebrospinalflüssigkeit von Paralytikern. D. m. W. 1906, Nr. 44, S. 1769.
— u. Albert Schütze, Ueber eine neue forensische Methode zur Unterscheidung von Menschen- und Tierblut. B. k. W. 1901, Nr. 7, S. 187.
— u. — Ueber die Spezifizität der Eiweiss präzipitierenden Sera und deren Wertbemessung für die Praxis. D. m. W. 1903, Nr. 11, S. 192.
— u. T. Takaki, Ueber tetanusantitoxische Eigenschaften des normalen Zentralnervensystems. B. k. W. 1898, Nr. 1, S. 5.
Wechsberg, Friedrich, Diskussion. W. k. W. 1901, Nr. 48, S. 1192.
— Zur Lehre von der natürlichen Immunität und über bakterizide Heilsera. Z. f. Hg. 1902, Bd. 39, S. 171.
Weil, Edmund, Ueber den Einfluss der Temperatur auf die spezifische und nicht spezifische Agglutination. C. f. B. 1904, Bd. 36, S. 677 u. Bd. 37, S. 98.
— Ueber den Mechanismus der Bakterienagglutination durch Gelatine. C. f. B. 1904, Bd. 37, S. 426.
— Untersuchungen über Infektion und Immunität bei Hühnercholera. Arch. f. Hg. 1905, Bd. 52, S. 412.

Weil, Edmund, Ueber Agglutinationsbehinderung der Typhusbazillen. Arch. f. Hg. 1905, Bd. 53, S. 291.
— Ueber den Einfluss der Leukozyten auf die Aktivität des Blutserums. Arch. f. Hg. 1909, Bd. 70, S. 173.
— u. Heijiro Nakayama, Ueber den Nachweis von Antituberkulin im tuberkulösen Gewebe. M. m. W. 1906, Nr. 21, S. 1001.
— u. H. Toyosumi, Ueber die Wirkung von Meerschweinchenleukocyten auf Choleravibrionen. Zur Technik bakterizider Plattenversuche mit Leukocyten. Arch. f. Hg. 1909, Bd. 71, S. 263.
— u. Wilhelm Spät, Ueber den Mechanismus der Komplementbindung bei Antieiweisseris. Biochem. Zeitschr. 1911, Bd. 33, S. 63.
Welsh, D. A. and H. G. Chapman, A further contribution to the study of inactivation and of inhibition as exhibited by precipitin antisera. The journal of Pathology and Bakteriology 1909, vol. 13, p. 206.
— u. — Beitrag zur Erklärung der Präzipitinreaktion. Z. f. Imm. 1911, Bd. 9, S. 517.
Wendelstadt, H., Ueber die Vielheit der Amboceptoren und Komplemente bei Hämolyse. C. f. B. 1902, Bd. 31, S. 469.
— u. T. Fellmer, Beitrag zur Kenntnis der Immunisierung durch Pflanzeneiweiss. Z. f. Imm. 1910, Bd. 8, S. 43.
Werbitzki, F. W., Zur Frage der bakteriziden Substanzen der Blutplättchen. Z. f. Hg. 1911, Bd. 68, S. 63.
*Westenhöffer, Ueber das Wesen und die Natur der Geschwülste mit besonderer Berücksichtigung des Krebses. B. k. W. 1907, Nr. 19, S. 593.
Widal, F., Sérodiagnostic de la fièvre typhoïde. Société médicale des hôpitaux, séance du 26 juin 1896. S. M. 1896, p. 259, 269, 294, 303 u. 312.
Widal et Sicard, Action des témperatures élévées sur le pouvoir agglutinatif. Société médicale des hôpitaux, séance du 15 janvier 1897. S. M. 10 septembre 1897, p. 21.
— et — Influence de l'organisme sur les propriétés acquises par les humeurs du fait de l'infections (l'agglutination chez quelques animaux à sang froid). Soc. Biol., séance du 27 novembre 1897, p. 1047.
— et — La réaction agglutinante sur les bacilles morts. Soc. Biol., Séance du 30 janvier 1897, p. 116.
— et — Étude sur le sérodiagnostic et sur la réaction agglutinante chez les typhiques. A. P., t. 11, mai 1897, n° 5, p. 353.
Wilenko, M., Ueber das Präzipitationsvermögen pflanzlicher Eiweisstoffe. Z. f. Imm 1910, Bd. 5, S. 91.
Winterberg, Heinrich, Untersuchungen über das Typhus-Agglutinin und die agglutinierbare Substanz der Typhusbazillen. Z f. Hg. 1899, Bd. 32, S. 375.
Wooldridge, Note on protection in anthrax. Proceedings of the Royal Society London 1887, vol. 17. Zit. n. C. f. B. 1888, Bd. 4, S. 88.
Wright, A. E., Ueber die Antikörper des Streptokokken- und Pneumokokken-Immunserums. D. m. W. 1904, Nr. 52, S. 1929.
— Studien über Immunisierung und ihre Anwendung in der Diagnose und Behandlung von Bakterieninfektionen. Jena 1909.

*Wwendensky, K. K., Zur Frage der Komplementbindung bei Tuberkulose. C. f. B. 1913, Bd. 71, S. 511.
Wyssokowitsch, W., Ueber die Schicksale der ins Blut injizierten Mikroorganismen im Körper der Warmblüter. Z. f. Hg. 1886, Bd. 1, S. 3.

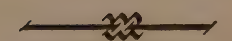
Xylander, Die Komplementbindungsreaktion bei Syphilis, Impfpocken und anderen Infektionskrankheiten. C. f. B. 1909, Bd. 51, S. 290.

Yamanouchi, T. et Lytchkowsky, Sérodiagnostic du cancer. Z. f. Imm. 1914, Bd. 20, S. 374.

Zade, Martin, Ueber Opsonine und Agressine, vorwiegend von Pneumokokken. Z. f. Imm. 1909, Bd. 2, S. 81.
Zebrowski, Boleslas, Sur les rapports entre la sensibilisatrice hémolytique et le précipitinogène. C. f. B. 1908, Bd. 45, S. 49.
*Zuelzer, G., Zur Frage der biologischen Reaktion auf Eiweiss in Blut und Harn. D. m. W. 1901, Nr. 14, S. 219.
Zupnik, Leo, Ueber gattungsspezifische Immunitätsreaktionen. Z. f. Hg. 1905, Bd. 49, S. 449.

---

*Die mit * versehenen Arbeiten sind im Texte dieses Buches nicht zitiert.*

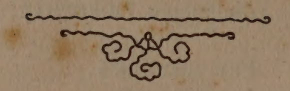


CORRIGENDA

Seite	*Zeile*	*anstatt*	*lies*
7	17	Aktivität	Avidität
7	18	Präzipitionogens	Präzipitinogens
10	3 v. u.	(Aktivität)	(Avidität)
11	12	NUTTAL	NUTTALL
17	12	251.24	125.24
25	2 v. u.	der höchsten Stelle	die höchste Stelle
28	5	JAKOBY	JACOBY
33	6	Vakzinen	Vakzine
33	16	KORSCHNU	KORSCHUN
34	22	TRAVERNARI	TAVERNARI
58	14 v. u.	koktostable	koktostabile
90	17 v. u.	diejenigen HOROWITZ	diejenigen von HOROWITZ
93	9	FRIŁDBERGER's	FRIEDBERGER's
99	11	SAMER	SAMES
107	8	Die Bindung zweiter Ordnung	Der Bindungsmodus zweiter Ordnung
121	5 v. u.	(Cerebrosiden)	(Cerebroside)
132	22	LINOISSIER	LINOSSIER
134	6 v. u.	SPÄTH	SPÄT
145	15 u. 18 v. u.	MOSESCHI	MORESCHI
155	12	einer Wachsstange	eines Wachsstäbchens
157	5	MARSOL	MASSOL
157	4 v. u.	ZEBROWSKY	ZEBROWSKI
173	11	0069	0.069
189	4 v. u.	(also sal/freiem)	(also salzfreiem)
195	19	WAEHLE	WAELE
200	19	SPRUNK	SPRONCK
203	5	WILLAUEN	WILLANEN
207	3 v. u.	BANG	FORSSMAN
207	3 v. u.	Injekrion	Injektion
212	13	hi gegen	hingegen
217	5	« präzipitable content »	« precipitable content »

Seite	*Zeile*	*anstatt*	*lies*
226	2 v. u.	Extıakte	Extrakte
246	16 v. u.	BLUMENREICH	BLUMREICH
247	5	MEISSNER	MEISNER
249	1 v. u.	(z. B. Kohlenpar- tıkelchen)	(z. B. Kohlenpar- tikelchen)
255	22	Richtigkeit	Richtigkeit
378	2 v. u.	KACZINSKI	KACZYNSKI
387	6	FERGUSSON	FERGUSON
387	3 v. u.	DAUTNITZ	DAUTWITZ
398	2 v. u.	MERKFL	MERKEL
401	2	PICK u. UMBER, YAMANOUCHI etc.	PICK u. YAMANOUCHI, UMBER, DUNBAR etc.
471	8 v. u.	KUMAGI	KUMAGAI
492	10 v. u.	KAYSER	KEYSER

Die Angaben von PRIESSNER über Rotz (S. 1 und 214) sind auszuschalten.



p 286 Comparison of culture
of [illegible] & [illegible]

p 287 Suggestion that [illegible]
[illegible] of [illegible] evolution